



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : C07F 9/50, B01J 31/24, C07B 53/00, C07C 309/63	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/49028	(43) Date de publication internationale: 24 août 2000 (24.08.00)
--	----	--	--

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00083

(22) Date de dépôt international: 14 janvier 2000 (14.01.00)

(30) Données relatives à la priorité:
99/02119 19 février 1999 (19.02.99) FR(71) Déposants (pour tous les Etats désignés sauf US): RHO-
DIA CHIMIE [FR/FR]; 25, quai Paul Doumer, F-92408
Courbevoie Cedex (FR). CENTRE NATIONAL DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.) [FR/FR]; 3, rue
Michel Ange, F-75016 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): LEMAIRE, Marc
[FR/FR]; 32, rue Michel Dupeuble, F-69100 Villeurbanne
(FR). TER HALLE, Rob [NL/FR]; 4, chemin de la Côté
Venière, F-69660 Collonges au Mont d'or (FR). SCHULZ,
Emmanuelle [FR/FR]; 15, avenue du 11 Novembre,
F-69110 Ste Foy lès Lyon (FR). SPAGNOL, Michel
[FR/FR]; 7, rue Gabriel Péri, F-69330 Meyzieu (FR).(74) Mandataire: MONCHENY, Michel; Cabinet Lavoix, 2, place
d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD,
SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH,
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

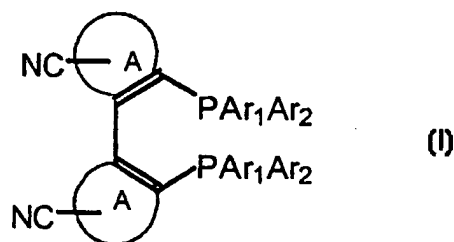
Avec rapport de recherche internationale.
Avec revendications modifiées.

(54) Title: METHOD FOR PREPARING CHIRAL DIPHOSPHINES

(54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION DE DIPHOSPHINES CHIRALES

(57) Abstract

The invention concerns a method for preparing a compound of formula (I) wherein: A represents naphthyl or phenyl optionally substituted; and Ar₁, Ar₂ independently represent a saturated or aromatic carbocyclic group, optionally substituted.



(57) Abrégé

La présente invention concerne un procédé de préparation d'un composé de formule (I) dans laquelle A représente naphthyle ou phényle éventuellement substitué; et Ar₁, Ar₂ représentent indépendamment un groupe carbocyclique saturé ou aromatique, éventuellement substitué.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Procédé de préparation de diphosphines chirales

L'invention concerne un procédé de préparation de disphosphines chirales
5 utiles comme ligands bidentés dans la synthèse de catalyseurs à base de métaux de transition destinés à la catalyse asymétrique.

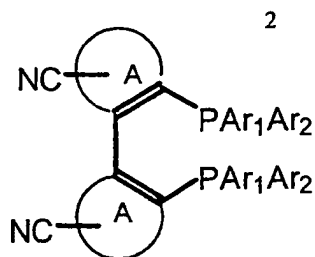
La catalyse asymétrique a connu ces dernières années un essor
considérable. Elle présente l'avantage de conduire directement à la préparation
d'isomères optiquement purs par induction asymétrique sans qu'il soit nécessaire
10 de procéder au dédoublement de mélanges racémiques.

Le 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyl (BINAP) est un exemple de
ligand disphosphoré utilisé couramment pour la préparation de complexes
métalliques pour la catalyse asymétrique des réactions d'hydrogénation, de
carbonylation, d'hydrosilylation, de formation de liaisons C-C (telles que les
15 substitutions allyliques ou les couplages croisés de Grignard) ou même
d'isomérisation asymétrique d'allylamine.

La mise au point de nouveaux ligands chiraux est souhaitable de façon à
améliorer l'énantiosélectivité des réactions et plus généralement, les conditions
générales de mise en oeuvre de ces réactions.

20 La présente invention fournit plus précisément un procédé pour la
préparation de ligands chiraux bidentés biphosphorés de type 2,2'-bis-
diarylphosphino)-1,1'-binaphtyl et 2,2'-bis(diarylphosphino)-1,1'-biphényl
fonctionnalisés au niveau des groupes binaphtyle, respectivement biphényle. Ces
ligands coordonnés à des métaux de transition tels que le ruthénium ou le
25 rhodium forment des complexes utiles dans la catalyse asymétrique de diverses
réactions et plus particulièrement de réactions d'hydrogénation asymétriques.

Les ligands préparés selon le procédé de l'invention sont notamment des
dérivés dicyano, de formule I :



dans laquelle :

A représente phényle ou naphthyle ; et

5 Ar₁ et Ar₂ représentent indépendamment un radical carbocyclique saturé ou aromatique.

Dans le cadre de l'invention, les radicaux phényle et naphthyle sont éventuellement substitués.

Par radical carbocyclique, on entend selon l'invention un radical
10 monocyclique ou polycyclique éventuellement substitué, de préférence en C₃-C₅₀. De préférence, il s'agit d'un radical en C₃-C₁₈ de préférence mono-, bi- ou tricyclique.

Le radical carbocyclique peut comprendre une partie saturée et/ou une partie aromatique.

15 Lorsque le radical carbocyclique comprend plus d'un noyau cyclique (cas des carbocycles polycycliques), les noyaux cycliques peuvent être condensés deux à deux ou rattachés deux à deux par des liaisons σ .

Des exemples de radicaux carbocycliques saturés sont les groupes cycloalkyle.

20 De manière préférée, les groupes cycloalkyle sont des radicaux hydrocarbonés saturés cycliques de préférence en C₃-C₁₈, mieux encore en C₃-C₁₀, et notamment les radicaux cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle, adamantyle ou norbornyle.

Des exemples de radicaux carbocycliques aromatiques sont les groupes
25 (C₆-C₁₈)aryle et notamment phényle, naphthyle, anthryle et phénanthryle.

Les substituants des radicaux phényle, naphthyle et carbocycliques sont tels qu'ils n'interfèrent pas avec les réactions mises en jeu dans le procédé de l'invention. Ces substituants sont inertes dans les conditions mises en jeu dans

les réactions de bromation (étape i), d'estérification (étape ii), de substitution nucléophile (étape iii) et de couplage.

De façon préférée, les substituants sont des groupes alkyle ou alcoxy.

On entend par alkyle un radical hydrocarboné saturé, linéaire ou ramifié, 5 comprenant notamment jusqu'à 25 atomes de carbone, et, par exemple de 1 à 12 atomes de carbone, mieux encore de 1 à 6 atomes de carbone.

Des exemples de groupes alkyle sont les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, t-butyle, pentyle, isopentyle, néopentyle, 2-méthylbutyle, 1-éthylpropyle, hexyle, isohexyle, néohexyle, 1-méthylpentyle, 3-10 méthylpentyle, 1,1-diméthylbutyle, 1,3-diméthylbutyle, 2-éthylbutyle, 1-méthyl-1-éthylpropyle, heptyle, 1-méthylhexyle, 1-propylbutyle, 4,4-diméthylpentyle, octyle, 1-méthylheptyle, 2-éthylhexyle, 5,5-diméthylhexyle, nonyle, décyle, 1-méthylnonyle, 3,7-diméthyl-octyle et 7,7-diméthyl-octyle.

De manière particulièrement avantageuse, les dérivés dicyano de formule I 15 sont tels que :

A représente naphtyle ou phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi (C₁-C₆)alkyle et (C₁-C₆)alcoxy ; et

Ar₁, Ar₂ représentent indépendamment un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs (C₁-C₆)alkyle ou (C₁-C₆)alcoxy ; ou un groupe (C₄-20 C₈)cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes (C₁-C₆)alkyle.

Des exemples de groupes alkyle préférés sont notamment méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, t-butyle, pentyle, isopentyle, néopentyle, 2-méthylbutyle, 1-éthylpropyle, hexyle, isohexyle, néohexyle, 1-méthylpentyle, 3-25 méthylpentyle, 1,1-diméthylbutyle, 1,3-diméthylbutyle, 2-éthylbutyle et 1-méthyl-1-éthylpropyle.

De façon avantageuse, le radical alkyle comprend de 1 à 4 atomes de carbone.

Le terme alcoxy désigne le radical -O-alkyle où alkyle est tel que défini ci-30 dessus.

De façon avantageuse, les groupes cycloalkyle sont choisis parmi cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle et cyclo-octyle.

Il doit être entendu que selon l'invention chacun des groupes naphthyle et phényle représentant A peut être substitué.

Parmi les ligands de formule I préférés, on compte ceux pour lesquels Ar₁ et Ar₂ sont indépendamment phényle éventuellement substitué par méthyle ou tertiobutyle ; ou (C₅-C₆)cycloalkyle éventuellement substitué par méthyle ou tertiobutyle.

On préfère tout particulièrement les composés de formule I dans lesquels Ar₁ et Ar₂ sont identiques. Une signification nettement préférée de Ar₁ et Ar₂ est phényle éventuellement substitué.

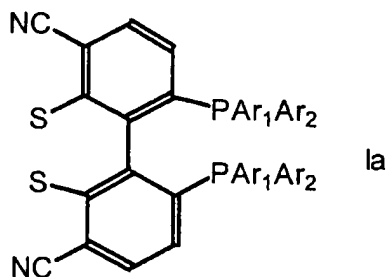
Par ailleurs, on préfère que A représente naphthyle éventuellement substitué par un à cinq, de préférence un à deux, groupes choisis parmi (C₁-C₆)alkyle et (C₁-C₆)alcoxy. Mieux encore, A représente naphthyle non substitué.

Lorsque A représente phényle éventuellement substitué, on préfère que celui-ci soit substitué en position méta par rapport au groupe PAr₁Ar₂ par (C₁-C₆)alkyle ou (C₁-C₆)alcoxy, mieux encore par méthyle ou méthoxy, les autres positions du radical phényle étant non substituées.

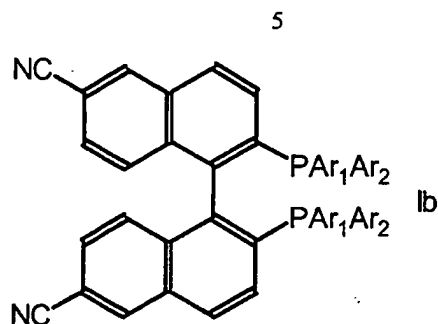
Un groupe de composés plus particulièrement préféré est constitué des composés de formule I présentant un axe de symétrie C₂ à l'exclusion de tout autre élément de symétrie.

La notion d'axe de symétrie C₂ est décrite dans "Elements of Stereochemistry" Wiley, New York, 1969, et dans "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, Stereochemistry, chapitre 4.

Parmi ce dernier groupe de composés préférés, on distingue notamment les composés de formules Ia et Ib suivants :



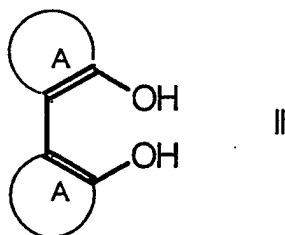
dans laquelle Ar₁ et Ar₂ sont tels que définis ci-dessus et S représente un substituant compatible avec les réactions mises en jeu, et notamment alkyle ou alcoxy, de préférence en C₁-C₆.



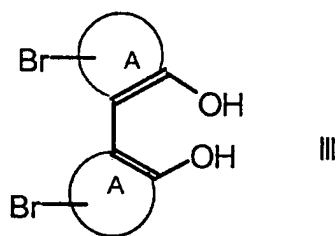
dans laquelle Ar_1 et Ar_2 sont tels que définis ci-dessus.

Le procédé de l'invention comprend plus précisément les étapes
5 consistant à :

i) réaliser la bromation d'un diol de formule II :



10 dans laquelle A est tel que défini ci-dessus, au moyen d'un agent de bromation approprié de façon à obtenir un composé dibromé de formule III :



15 dans laquelle A est tel que défini ci-dessus ;

ii) estérifier le composé de formule III obtenu à l'étape précédente par action d'un acide sulfonique ou d'une forme activée de celui-ci de façon à obtenir le disulfonate correspondant ;

iii) réaliser la substitution des deux atomes de brome par des groupes
20 cyano par réaction du disulfonate obtenu à l'étape précédente avec un agent nucléophile approprié de façon à obtenir le nitrile correspondant ;

iv) couplage d'une phosphine de formule VI :

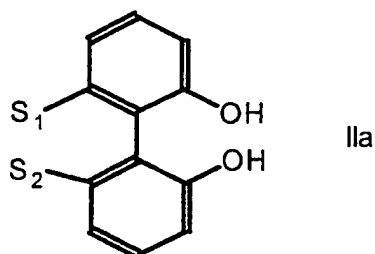


VI

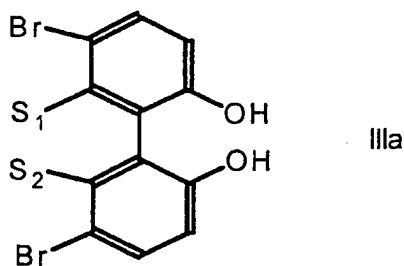
dans laquelle X représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène et Ar_1 et Ar_2 sont tels que définis ci-dessus, avec le nitrile obtenu à l'étape précédente en présence d'un catalyseur à base d'un métal de transition, de façon
5 à obtenir le composé de formule I attendu.

A l'étape (i) le noyau phényle, respectivement naphtyle, du diol de formule II, est bromé par action d'un agent de bromation approprié.

Lorsque A est un noyau phényle non substitué ou portant en position méta par rapport au groupe OH un substituant, tel que $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyle}$ ou $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxy}$,
10 le diol correspondant de formule IIa :



où S_1 et S_2 sont tels que définis pour S ci-dessus ou représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou alcoxy, de préférence en $\text{C}_1\text{-C}_6$, conduit au composé bromé correspondant de formule IIIa :

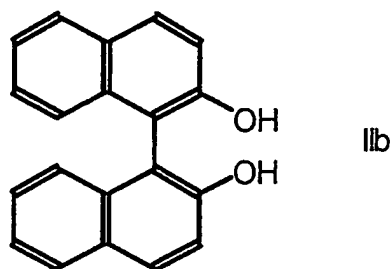


15

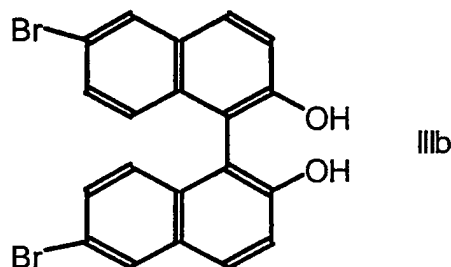
dans laquelle S_1 et S_2 sont tels que définis ci-dessus.

Lorsque A est un noyau naphtyle, la bromation du diol correspondant de formule IIb :

7



conduit au composé IIIb suivant :



Plus généralement, les groupes hydroxyles présents sur les noyaux
 5 naphthyle et phényle orientent la réaction électrophile de telle sorte que la position
 des atomes de brome sur ces noyaux est bien déterminée.

La réaction de bromation de noyaux phényle ou naphthyle est une réaction
 électrophile qui est facilement réalisée par action de Br_2 sur le diol
 correspondant.

10 Cette réaction peut être mise en oeuvre en présence d'un catalyseur tel
 qu'un acide de Lewis et notamment le chlorure de fer. Cependant, dans la
 mesure où les groupes hydroxyle présents sur les noyaux phényle et naphthyle
 activent ces noyaux, la bromation est facilement réalisée en l'absence de tout
 catalyseur.

15 Les diols de formule II sont tellement réactifs qu'il est souhaitable
 d'effectuer la bromation à basse température, par exemple entre -78° et -30° C,
 de préférence entre -78° C et -50° C.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, la bromation a lieu
 dans un solvant aprotique inerte tel qu'un hydrocarbure aromatique halogéné
 20 (par exemple chlorobenzène et dichlorobenzène) ; un hydrocarbure aromatique
 nitré tel qu'un nitrobenzène ; un hydrocarbure aliphatique éventuellement
 halogéné tel que hexane, heptane, chlorure de méthylène, tétrachlorure de
 carbone ou dichloroéthane ; ou un hydrocarbure alicyclique.

De manière générale, les hydrocarbures aromatiques présentant des noyaux aromatiques appauvris en électrons, c'est-à-dire portant un ou plusieurs substituants électroattracteurs, peuvent être utilisés.

A titre de solvant préféré, on peut citer les hydrocarbures aliphatiques halogénés et notamment le chlorure de méthylène.

En variante, il est possible d'opérer dans l'acide acétique glacial comme solvant. Dans ces conditions, on ajoute généralement goutte à goutte une solution du brome dans l'acide acétique à une solution du diol II dans l'acide acétique.

Que l'on opère en présence d'acide acétique ou non, on utilise un excès de l'agent de bromation par rapport au diol II.

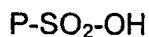
De manière préférée, le rapport molaire de l'agent de bromation au diol II varie entre 2 et 5, mieux encore entre 2 et 3.

Lorsqu'on travaille en solution, la concentration des réactifs peut varier très largement entre 0,01 et 10 mol/l, par exemple entre 0,05 et 1 mol/l.

A l'étape (ii), les fonctions hydroxyle du diol III sont estérifiées par action d'un acide sulfonique ou d'une forme activée de celui-ci, de façon à obtenir le disulfonate correspondant.

Selon l'invention, la nature de l'acide sulfonique utilisé n'est pas déterminante en soi.

De manière avantageuse, l'acide sulfonique a pour formule :



où P représente un groupe aliphatique hydrocarboné ; un groupe carbocyclique aromatique ; ou un groupe aliphatique substitué par un groupe carbocyclique aromatique.

Par groupe aliphatique hydrocarboné, on entend notamment un groupe alkyle tel que défini ci-dessus, éventuellement substitué. La nature du substituant est telle que celui-ci ne réagit pas dans les conditions de la réaction d'estérification. Un exemple préféré de substituant de groupe alkyle est un atome d'halogène tel que fluor, chlore, brome ou iode.

Par groupe carbocyclique aromatique, on entend les groupes aromatiques mono- ou polycycliques et notamment les groupes mono-, bi- ou

tricycliques définis ci-dessus et par exemple, phényle, naphthyle, anthryle ou phénanthryle.

Le groupe carbocyclique aromatique est éventuellement substitué. La nature du substituant n'est pas critique dès lors que celui-ci ne réagit pas dans les conditions de l'estérification. De façon avantageuse, le substituant est alkyle éventuellement halogéné, alkyle étant tel que défini ci-dessus et halogène représentant chlore, fluor, brome ou iode et, de préférence chlore. A titre d'exemple, alkyle éventuellement halogéné, désigne alkyle perfluoré tel que trifluorométhyle ou pentafluoroéthyle.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, l'acide sulfonique a pour formule :



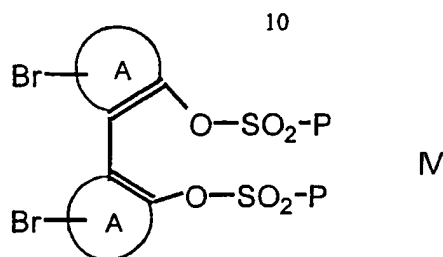
où P représente (C₆-C₁₀)aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs (C₁-C₆)alkyle éventuellement halogéné ; (C₁-C₆)alkyle éventuellement halogéné ; ou (C₆-C₁₀)aryle-(C₁-C₆)alkyle dans lequel le groupe aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs (C₁-C₆)alkyle éventuellement halogéné et le groupe alkyle est éventuellement halogéné.

Des exemples appropriés de tels acides sulfoniques sont l'acide paratoluènesulfonique, l'acide méthanesulfonique et l'acide trifluorométhanesulfonique, ce dernier étant plus particulièrement préféré.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, on utilise un dérivé activé de l'acide sulfonique. Par dérivé activé, on désigne un acide sulfonique dans lequel la fonction acide -SO₃H est activée, par exemple par formation d'une liaison anhydride ou du groupe -SO₃Cl.

Un dérivé d'acide sulfonique particulièrement avantageux est l'anhydride symétrique de l'acide trifluorométhanesulfonique, de formule (CF₃-SO₂)₂O.

Lorsque l'acide sulfonique utilisé a la formule P-SO₃H ci-dessus ou est une forme activée de cet acide, le disulfonate obtenu à l'issue de l'étape ii) répond à la formule IV :



dans laquelle A et P sont tels que définis ci-dessus.

Les conditions de la réaction d'estérification seront facilement mises au point par l'homme du métier. Celles-ci dépendant notamment de la nature de l'agent d'estérification. Lorsque l'agent d'estérification est un acide sulfonique, une température de réaction plus élevée, comprise entre 20 et 100° C, peut s'avérer nécessaire. A l'inverse, au départ d'une forme activée de cet acide, telle qu'un anhydride ou un chlorure de sulfonyle, une température plus basse peut convenir. Généralement, une température comprise entre -30° C et 50° C, de préférence entre -15 et 20° C, peut en ce cas suffire.

L'estérification est préférablement mise en oeuvre dans un solvant. Les solvants appropriés sont notamment les hydrocarbures aliphatiques, aromatiques ou cycliques éventuellement halogénés, tels que ceux définis ci-dessus. On peut citer le tétrachlorure de carbone et le dichlorométhane. Le dichlorométhane est particulièrement préféré. Les éthers sont également utilisables comme solvant. On citera par exemple les éthers de dialkyle en C₁-C₆ (éther diéthylique et éther diisopropylique), les éthers cycliques (tétrahydrofurane et dioxanne), le diméthoxyéthane et l'éther diméthylque du diéthylèneglycol.

Lorsque l'agent d'estérification est une forme activée d'un acide sulfonique, il est souhaitable d'introduire une base dans le milieu réactionnel. Des exemples de base sont la N-méthylmorpholine, la triéthylamine, la tributylamine, la diisopropyléthylamine, la dicyclohexylamine, la N-méthylpipéridine, la pyridine, la 2,6-diméthylpyridine, la 4-(1-pyrrolidinyl)pyridine, la picoline, la 4-(N,N-diméthylamino)pyridine, la 2,6-di-t-butyl-4-méthylpyridine, la quinoléine, la N,N-diméthylaniline et la N,N-diéthylaniline.

Comme bases préférées, on retiendra essentiellement la pyridine et la 4-diméthylaminopyridine.

La réaction peut également être réalisée dans un mélange biphasique d'eau et d'un solvant organique tel qu'un hydrocarbure aliphatique halogéné (par exemple le tétrachlorure de carbone). Dans ce cas, il est préférable d'utiliser un agent d'estérification sous forme d'anhydride et d'opérer en présence d'une base soluble dans l'eau telle que KOH, NaOH ou K_2CO_3 , de préférence KOH.

La réaction de l'acide sulfonique ou de son dérivé activé sur le diol bromé III est stoechiométrique. Néanmoins, il est préférable d'opérer en présence d'un excès de l'acide ou de sa forme activée. Ainsi, un rapport de l'acide éventuellement sous forme activée, au diol III compris entre 2 et 5, mieux encore entre 2 et 3, est-il recommandé.

Lorsque la réaction est réalisée en solution, la concentration des réactifs, qui n'est pas un paramètre critique selon l'invention, pourra varier entre 0,1 et 10 mol/l, avantageusement entre 1 et 5 mol/l.

L'homme du métier pourra s'inspirer des conditions opératoires illustrées dans J. Org. Chem. , vol. 58, n° 7, 1993, 1945-1948 et Tetrahedron Letters, vol. 31, n° 7, 985-988, 1990 pour la mise en oeuvre de l'estérification.

L'étape suivante (iii) est une substitution nucléophile. Les deux atomes de brome portés par les noyaux A sont déplacés par des groupes cyano par action d'un agent nucléophile approprié.

De façon à réaliser cette substitution, l'homme du métier pourra utiliser l'une quelconque des méthodes connues dans la technique.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, l'agent nucléophile utilisé est le cyanure de cuivre.

Le rapport molaire du cyanure de cuivre au disulfonate est de préférence supérieur à 2, il peut varier avantageusement entre 2 et 4, préférablement entre 2 et 3.

La réaction est de préférence mise en oeuvre dans un solvant. Comme exemple de solvants, on peut citer les amides tels que le formamide, le diméthylformamide, le diméthylacétamide, la N-méthyl-2-pyrrolidinone et l'hexaméthylphosphorylamide. Le diméthylformamide est nettement préféré. La pyridine est également un solvant approprié. La température de la réaction est maintenue avantageusement entre 50 et 200° C, par exemple entre 70 et 190° C, mieux encore entre 80 et 180° C.

Une température plus particulièrement appropriée est comprise entre 100 et 190° C.

La concentration des réactifs dans le milieu réactionnel oscille généralement entre 0,1 et 10 mol/l, par exemple entre 2 et 7 mol/l.

5 L'isolement du nitrile implique la décomposition du complexe intermédiaire formé et le piégeage de l'excès de cyanure.

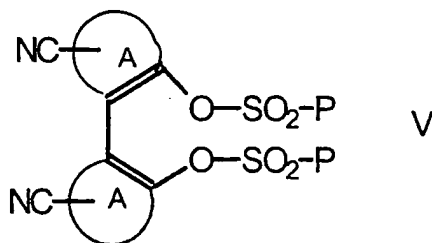
L'hydrolyse du complexe intermédiaire pourra être réalisée soit par action de chlorure de fer hydraté, soit par action d'éthylènediamine aqueux.

Dans le premier cas, on verse le milieu réactionnel dans une solution aqueuse de chlorure de fer à 50-80 % (g/ml) contenant de l'acide chlorhydrique concentré. La solution résultante est chauffée à 40-80° C jusqu'à décomposition complète du complexe. Puis le milieu est décanté et extrait de façon conventionnelle.

Dans le second cas, le milieu réactionnel est versé dans une solution aqueuse d'éthylènediamine (éthylènediamine/eau : 1/5 - 1/1 (v/v), par exemple 1/3) puis l'ensemble est agité vigoureusement. Le milieu est alors décanté et extrait de façon connue en soi.

L'homme du métier pourra s'inspirer des travaux de L. Friedman et al. publiés dans J.O.C. 1961, 26, 1522, pour isoler le nitrile.

20 Au départ du disulfonate de formule IV mentionné ci-dessus, on obtient à l'issue de cette étape le nitrile de formule V :



25 dans laquelle A et P sont tels que définis ci-dessus et la position du groupe cyano sur le noyau A est la même que celle du brome dans le composé IV.

A l'étape suivante (iv), on opère à un couplage croisé d'une phosphine de formule VI :



dans laquelle X est un atome d'halogène ou d'hydrogène et Ar₁, Ar₂ sont tels que définis ci-dessus avec le nitrile obtenu à l'étape précédente, en présence d'un catalyseur à base d'un métal de transition.

5 Ce couplage conduit directement au composé attendu de formule I.

Des exemples de catalyseurs appropriés sont des catalyseurs à base de nickel, de palladium, de rhodium, de ruthénium, de platine ou d'un mélange de ces métaux.

Les catalyseurs préférés sont les catalyseurs à base de nickel tels que
10 ceux choisis parmi NiCl₂ ; NiBr₂ ; NiCl₂(dppp) ; NiCl₂(dppb) ; NiCl₂(dppf) ; NiCl₂(dppe) ; NiCl₂(PPh₃)₂ ; Ni(CO)₂(PPh₃)₂ ; Ni(PPh₃)₄ et Ni[P(PhO)₃]₄ où dppe signifie (diphénylphosphino)éthane, dppp signifie (diphénylphosphino)propane, dppb signifie (diphénylphosphino)butane, et dppf signifie (diphénylphosphino)ferrocényl.

15 Parmi ces catalyseurs, on préfère NiCl₂(dppe).

La réaction est généralement mise en oeuvre à une température de 50 à 200° C, de préférence de 80 à 130° C.

Le rapport molaire du composé VI au nitrile est d'au moins 2. Il varie généralement entre 2 et 4, par exemple entre 2 et 3.

20 La quantité de catalyseur est de préférence telle que le rapport molaire du nitrile au catalyseur varie entre 5 et 100, notamment entre 5 et 80.

La réaction est de préférence réalisée dans un solvant aprotique polaire et notamment un amide tel que ceux mentionnés ci-dessus. Là encore, le N,N-diméthylformamide est préféré. D'autres types de solvants polaires sont
25 néanmoins utilisables tels que les (C₁-C₆)alcanols (éthanol), les hydrocarbures aromatiques (toluène, xylène et benzène), les éthers (dioxane) et l'acétonitrile.

Les conditions réactionnelles précises dépendent de la nature du composé de formule VI mis en jeu dans la réaction.

Lorsque le composé VI est HPAr₁Ar₂, la réaction est avantageusement
30 réalisée en présence d'une base.

Des bases convenant particulièrement bien sont la pyridine, la 4-diméthylaminopyridine, la 2,6-di-tertbutylpyridine, le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-ène (DBU), le 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène (DBN) et le 1,4-

diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO ou triéthylènediamine). On utilisera avantageusement DABCO comme base. En ce cas, on préfère que le rapport molaire du nitrile au catalyseur soit compris entre 5 et 20, par exemple entre 7 et 15.

- 5 Lorsque le composé de formule VI est $\text{halPAR}_1\text{Ar}_2$ où hal est un atome d'halogène, de préférence Cl ou Br (mieux encore Cl), il est nécessaire d'ajouter du zinc au milieu réactionnel.

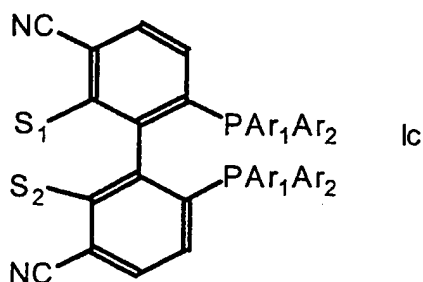
La quantité de zinc est préférablement telle que le rapport molaire du zinc à $\text{halPAR}_1\text{Ar}_2$ varie entre 1 et 2, de préférence entre 1,2 et 1,7.

- 10 Dans ce cas, il est souhaitable de refroidir le mélange réactionnel contenant le solvant, le nitrile et le composé VI à une température comprise entre -10 et 20°C pendant toute l'addition du zinc au milieu réactionnel. Puis, la réaction a lieu par chauffage à une température appropriée comprise entre 50 et 200°C .

- 15 Lorsque le composé de formule VI est $\text{halPAR}_1\text{Ar}_2$, on préfère que le rapport molaire du nitrile au catalyseur soit compris entre 40 et 80, par exemple entre 50 et 70.

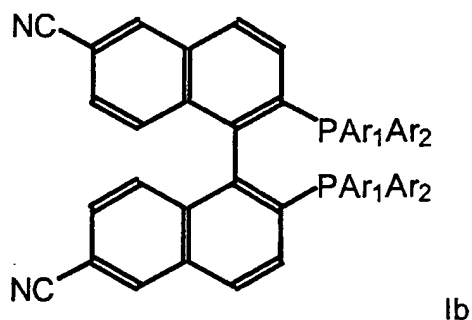
- Pour plus de précisions sur la mise en oeuvre de ces réactions de couplage, l'homme du métier se rapportera à D. Cai et al. J.O.C. 1994, 59, 7180 et D.J. Ager et al. Chem. Comm. 1997, 2359.
- 20

Lorsque A représente phényle éventuellement substitué de préférence par $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyle}$ ou $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxy}$, le composé obtenu à l'issue de l'étape (iv) a pour formule Ic :



- 25 dans laquelle Ar_1 , Ar_2 , S_1 et S_2 sont tels que définis ci-dessus pour la formule IIa.

Lorsque A représente naphthyle, le composé obtenu à l'issue de l'étape (iv) a pour formule Ib :



dans laquelle Ar_1 et Ar_2 sont tels que définis ci-dessus.

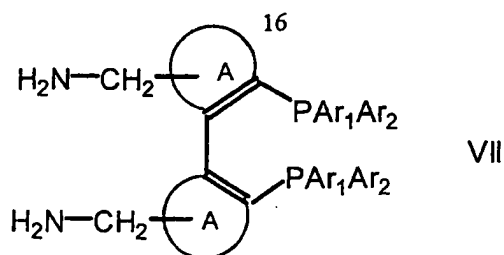
Les composés de formule I sont des ligands capables de se coordonner
5 à des métaux de transition du type du ruthénium et du rhodium. Associés à ces métaux, les ligands forment des complexes utiles dans la catalyse asymétrique de réactions d'hydrogénation énantiosélective au départ de substrats variés tels que les β -cétoesters, les α -cétoesters et les déhydroaminoacides.

10 La présente invention fournit par ailleurs un procédé de transformation des composés de formule I (lesquels présentent deux fonctions cyano) en composés diaminométhylés correspondants.

En variante, il est possible de transformer les deux fonctions cyano des composés de formule I en fonctions acide carboxylique, imine, hydroxyméthyle
15 ou amide.

Les produits résultant de ces transformations sont autant de ligands utilisables en catalyse asymétrique.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention concerne un procédé comprenant en plus des étapes (i) à (iv) définies ci-dessus, l'étape consistant à
20 réduire la fonction nitrile du composé de formule I par action d'un agent réducteur de façon à obtenir un composé de formule VII :



dans laquelle A, Ar₁ et Ar₂ sont tels que définis ci-dessus.

5 Un agent réducteur approprié est l'hydruure de lithium et aluminium (AlLiH₄).

L'invention n'entend pas se limiter à l'utilisation de cet agent réducteur particulier.

La réaction est préférablement mise en oeuvre dans un solvant ou un
10 mélange de solvants.

Lorsque l'agent réducteur est AlLiH₄, le solvant comprend de façon avantageuse un ou plusieurs hydrocarbures aromatiques (tels que le benzène, le toluène et le xylène) en mélange avec un ou plusieurs éthers.

A titre d'éther on peut citer les éthers d'alkyle en C₁-C₆ (éther diéthylique
15 et diisopropylique), les éthers cycliques (dioxane, tétrahydrofurane), le diméthoxyéthane et l'éther diméthylique de diéthylèneglycol.

On préfère les éthers cycliques du type du tétrahydrofurane.

Lorsque l'agent réducteur est AlLiH₄, on optera plus préférablement pour un mélange de toluène et de tétrahydrofurane dans des proportions variant entre
20 (v/v) 70-50/30-50 : toluène/tétrahydrofurane (par exemple 60/40 : toluène/THF).

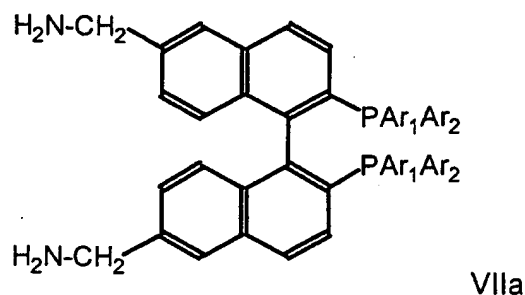
La réduction pourra être conduite à une température comprise entre 20° C et 100° C, de préférence entre 40° C et 80° C.

Habituellement, on utilise un large excès de l'agent réducteur. Ainsi, le rapport molaire de l'agent réducteur au composé de formule I varie généralement
25 entre 1 et 30, par exemple entre 2 et 20, notamment entre 5 et 18.

La concentration des réactifs dans le milieu est variable ; elle pourra être maintenue entre 0,005 et 1 mol/l.

Les composés de formule VII obtenus selon le procédé de l'invention sont nouveaux et forment un autre objet de l'invention. Parmi ces composés, on

préfère ceux pour lesquels A représente naphthyle qui répondent à la formule suivante :



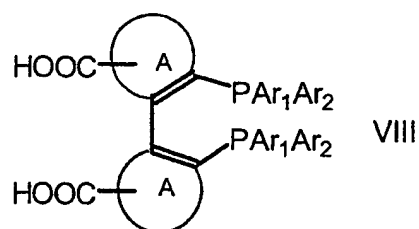
5 dans laquelle Ar_1 et Ar_2 sont tels que définis à la revendication 1.

Un groupe préféré de ces diamines est constitué des composés de formule VIIa dans laquelle Ar_1 et Ar_2 sont choisis indépendamment parmi phényle éventuellement substitué par méthyle ou tertibutyle ; et (C_5-C_6) cycloalkyle éventuellement substitué par méthyle ou tertibutyle.

10 Mieux encore, on préfère les composés dans lesquels Ar_1 et Ar_2 sont identiques et représentent phényle éventuellement substitué.

En variante, l'invention fournit un procédé comprenant en plus des étapes (i) à (iv) définies ci-dessus, l'étape consistant à traiter en milieu acide ou en milieu basique, le composé de formule I, de façon à obtenir l'acide

15 carboxylique correspondant de formule VIII :



20 dans laquelle A, Ar_1 et Ar_2 sont tels que définis ci-dessus.

La transformation d'une fonction nitrile en fonction acide carboxylique est décrite dans les ouvrages de base de la chimie organique. Aussi, l'homme du métier pourra facilement déterminer les conditions réactionnelles appropriées.

Une façon simple de procéder consiste à utiliser en tant qu'agent
25 d'hydrolyse, de l'hydroxyde de sodium aqueux.

Le procédé de l'invention peut être mis en oeuvre au départ d'un composé II optiquement actif avec conservation de la chiralité d'un bout à l'autre de la synthèse.

Dans le but de conserver la chiralité, on réalisera l'estérification du
5 composé de formule III dans des conditions anhydres en présence de bases appropriées choisies parmi la N-méthylmorpholine, la triéthylamine, la tributylamine, la diisopropyléthamine, la dicyclohexylamine, la N-méthylpipéridine, la pyridine, la 2,6-diméthylpyridine, la 4-(1-pyrrolidiny)pyridine, la picoline, la 4-(N,N-diméthylamino)pyridine, la 2,6-di-t-butyl-4-méthylpyridine, la quinoléine, la
10 N,N-diméthylaniline et la N,N-diéthyraniline.

Ainsi, en partant du (S)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyle, on obtient successivement le (S)-6,6'-dibromo-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyle et le (S)-6,6'-dicyano-2,2'-bis(diarylphosphino)-1,1'-binaphtyle.

Le même procédé appliqué au (R)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyle, conduit
15 au (R)-6,6'-dicyano-2,2'-bis(diarylphosphino)-1,1'-binaphtyle.

Les isomères optiquement actifs des composés de formule II sont isolés de façon conventionnelle à partir des mélanges racémiques correspondants. Habituellement, on utilise pour ce faire un agent de résolution optiquement actif.

Dans le cas des 1,1'-bi-2-naphtol, la résolution des énantiomères peut
20 être réalisée par formation d'un complexe d'inclusion avec la (R,R)-1,2-cyclohexanediamine, le (R,R) ou (S,S)-2,3-(+)-diméthoxy-N,N,N',N'-tétraméthylsuccinamide, ou bien le (R,R) ou (S,S)-(+)-N,N,N',N'-tétraméthyl-2,2'-diméthyl-1,3-dioxolane-trans-dicarboxamide. Ces méthodes ont été décrites dans la littérature. Un autre moyen de procéder consiste à former un complexe
25 d'inclusion du 1,1'-bi-2-naphtol avec le chlorure de N-benzylcinchonidinium. En utilisant l'acétonitrile comme solvant, seul le complexe avec l'un des énantiomères précipite, ce qui permet la séparation des deux énantiomères. On se rapportera à ce propos aux travaux de D. Cai publiés dans Tetrahedron Letters, vol. 36, n° 44, 7991-7994, 1995.

30 En variante, il est possible, en vue de préparer un composé de formule I optiquement actif, de mettre en oeuvre l'étape a) au départ d'un diol de formule II racémique, de réaliser le dédoublement du dérivé bromé obtenu de formule III,

puis de poursuivre la synthèse au départ du composé bromé III optiquement actif approprié.

Les ligands bifonctionnels obtenus selon les procédés de l'invention sont utilisables dans la préparation de complexes métalliques destinés à la catalyse asymétrique des réactions d'hydrogénation, d'hydrosilylation, d'hydroboration de composés insaturés, d'époxydation d'alcools allyliques, d'hydroxylation vicinale, d'hydrovinylation, d'hydroformylation, de cyclopropanation, d'isomérisation d'oléfines, de polymérisation du propylène, d'addition de composés organométalliques à des aldéhydes, d'alkylation allylique, des réactions de type aldol, des réactions de Diels-Alder et, de façon générale, des réactions de formation de liaisons C-C (telles que les substitutions allyliques ou les couplages croisés de Grignard).

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, les complexes sont utilisés pour l'hydrogénation des liaisons C=O, C=C et C=N.

Les complexes utilisables dans ce type de réactions sont des complexes du rhodium, du ruthénium, du palladium, du platine, de l'iridium, du cobalt, du nickel ou du rhenium, de préférence des complexes du rhodium, du ruthénium, de l'iridium, du palladium et du platine. De façon encore plus avantageuse, on utilise les complexes du rhodium, du ruthénium ou de l'iridium.

Des exemples spécifiques desdits complexes de la présente invention sont donnés ci-après, sans caractère limitatif.

Dans les formules suivantes, P représente un ligand selon l'invention.

Un groupe préféré des complexes du rhodium et de l'iridium est défini par la formule :



dans laquelle :

P représente un ligand selon l'invention ;

Y_1 représente un ligand anionique coordonnant ;

Me représente l'iridium ou le rhodium ; et

Lig représente un ligand neutre.

Parmi ces composés, ceux dans lesquels :

- Lig représente une oléfine ayant de 2 à 12 atomes de carbone ;

- Y_1 représente un anion PF_6^- , PCl_6^- , BF_4^- , BCl_4^- , SbF_6^- , $SbCl_6^-$, BPh_4^- , ClO_4^- , CN^- , $CF_3SO_3^-$, halogène, de préférence Cl^- ou Br^- , un anion 1,3-dicétonate, alkylcarboxylate, halogénoalkylcarboxylate avec un radical alkyle inférieure (de préférence en C_1-C_6), un anion phénylcarboxylate ou phénolate dont le cycle benzénique peut être substitué par des radicaux alkyle inférieurs (de préférence en C_1-C_6) et/ou des atomes d'halogène, sont particulièrement préférés.

Dans la formule IX, Lig_2 peut représenter deux ligands Lig tels que définis ci-dessus ou un ligand bidente tel que ligand bidente, linéaire ou cyclique, polyinsaturé et comprenant au moins deux insaturations.

On préfère selon l'invention que Lig_2 représente le 1,5-cyclooctadiène, le norbornadiène ou bien que Lig représente l'éthylène.

Par radicaux alkyle inférieurs, on entend généralement un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

D'autres complexes d'iridium sont ceux de formule :



dans laquelle Lig , P et Y_1 sont tels que définis pour la formule IX.

Un groupe préféré de complexes du ruthénium est constitué des composés de formule :



dans laquelle :

- P représente un ligand selon l'invention ;
- Y_1^1 et Y_1^2 , identiques ou différents, représentent un anion PF_6^- , PCl_6^- , BF_4^- , BCl_4^- , SbF_6^- , $SbCl_6^-$, BPh_4^- , ClO_4^- , $CF_3SO_3^-$, un atome d'halogène, plus particulièrement chlore ou brome ou un anion carboxylate, préférentiellement acétate, trifluoroacétate.

D'autres complexes du ruthénium sont ceux répondant à la formule XIV suivante :



dans laquelle :

- P représente un ligand selon l'invention ;
- ar représente le benzène, le p-méthylisopropylbenzène ou l'hexaméthylbenzène ;

Y_1^3 représente un atome d'halogène, de préférence chlore ou brome ;

Y_1^4 représente un anion, de préférence un anion PF_6^- , PCl_6^- , BF_4^- , BCl_4^- , SbF_6^- , $SbCl_6^-$, BPh_4^- , ClO_4^- , $CF_3SO_3^-$.

Il est également possible de mettre en oeuvre dans le procédé de l'invention des complexes à base de palladium et de platine.

Comme exemples plus spécifiques desdits complexes, on peut mentionner entre autres $Pd(hal)_2P$ et $Pt(hal)_2P$ où P représente un ligand selon l'invention et hal représente halogène tel que, par exemple, le chlore.

Les complexes comprenant un ligand selon l'invention et le métal de transition peuvent être préparés selon les procédés connus décrits dans la littérature.

Les complexes sont généralement préparés à partir d'un précatalyseur dont la nature varie suivant le métal de transition sélectionné.

Dans le cas des complexes du rhodium, le précatalyseur est par exemple l'un des composés suivants : $[Rh^I(CO)_2Cl]_2$; $[Rh^I(COD)Cl]_2$ où COD désigne le cyclooctadiène ; ou le $Rh^I(acac)(CO)_2$ où acac désigne l'acétylacétonate.

Dans le cas des complexes du ruthénium, des précatalyseurs convenant particulièrement bien sont le bis-(2-méthylallyl)-cycloocta-1,5-diène ruthénium et le $[RuCl_2(benzène)]_2$. On peut citer également le $Ru(COD)(\eta^3-(CH_2)_2CHCH_3)_2$.

A titre d'exemple, au départ du bis-(2-méthylallyl)-cycloocta-1,5-diène ruthénium, on prépare une solution ou suspension contenant le précatalyseur métallique, un ligand et un solvant parfaitement dégazé tel que l'acétone (la concentration en ligand de la solution ou suspension variant entre 0,001 et 1 mol/l), à laquelle on ajoute une solution méthanolique d'acide bromhydrique. Le rapport du ruthénium au brome varie avantageusement entre 1:1 et 1:4, de préférence entre 1:2 et 1:3. Le rapport molaire du ligand au métal de transition est quant à lui d'environ 1. Il peut être compris entre 0,8 et 1,2.

Lorsque le précatalyseur est $[RuCl_2(benzène)]_2$, le complexe est préparé par mélange du précatalyseur, du ligand et d'un solvant organique et éventuellement maintien à une température comprise entre 15 et 150° C pendant 1 minute à 24 heures, de préférence 30 à 120° C pendant 10 minutes à 5 heures.

A titre de solvant, on peut mentionner les hydrocarbures aromatiques (tels que benzène, toluène et xylène), les amides (tels que le formamide, le

diméthylformamide, le diméthylacétamide, la N-méthyl-2-pyrrolidinone ou l'hexaméthylphosphorylamide), les alcools (tels que l'éthanol, le méthanol, le n-propanol et l'isopropanol) et leurs mélanges.

De manière préférée, lorsque le solvant est un amide, notamment le diméthylformamide, on chauffe le mélange du ligand, du précatalyseur et du solvant entre 80 et 120° C.

En variante, lorsque le solvant est un mélange d'un hydrocarbure aromatique (tel que le benzène) avec un alcool (tel que l'éthanol), on chauffe le milieu réactionnel à une température comprise entre 30 et 70° C.

Le catalyseur est alors récupéré selon les techniques classiques (filtration ou cristallisation) et utilisé dans des réactions asymétriques. Néanmoins, la réaction devant être catalysée par le complexe ainsi préparé peut être mise en oeuvre sans isolement intermédiaire du complexe catalyseur.

Dans la suite, le cas de l'hydrogénation est exposé en détail.

Le substrat insaturé, en solution dans un solvant comprenant le catalyseur, est placé sous pression d'hydrogène.

L'hydrogénation est par exemple effectuée à une pression variant entre 1,5 et 100 bar, et à une température comprise entre 20° C et 100° C.

Les conditions exactes de mise en oeuvre dépendent de la nature du substrat devant être hydrogéné. Néanmoins, dans le cas général, une pression de 20 à 80 bars, de préférence de 40 à 60 bars, et une température de 30 à 70° C, conviennent particulièrement bien.

Le milieu réactionnel peut être constitué du milieu réactionnel dans lequel a été obtenu le catalyseur. La réaction d'hydrogénation a alors lieu in situ.

En variante, le catalyseur est isolé du milieu réactionnel dans lequel il a été obtenu. Dans ce cas, le milieu réactionnel de la réaction d'hydrogénation est constitué d'un ou plusieurs solvants, notamment choisis parmi les alcools aliphatiques en C₁-C₅ tels que le méthanol ou le propanol et un amide tel que défini ci-dessus, par exemple le diméthylformamide, éventuellement en mélange avec du benzène.

Lorsque la réaction d'hydrogénation a lieu in situ, il est souhaitable d'ajouter au milieu réactionnel un ou plusieurs solvants choisis parmi ceux

mentionnés ci-dessus, et plus particulièrement un ou plusieurs alcools aliphatiques.

Selon un mode de réalisation préféré, on ajoute, au milieu réactionnel contenant le complexe, du méthanol parfaitement dégazé et le substrat. La
 5 quantité de méthanol, ou plus généralement de solvant, pouvant être ajoutée est telle que la concentration du substrat dans le milieu réactionnel d'hydrogénation est comprise entre $1 \cdot 10^{-3}$ et 10 mol/l, de préférence entre 0,01 et 1 mol/l.

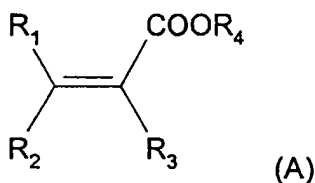
Le rapport molaire du substrat au catalyseur varie généralement de 1/100 à 1/100 000, de préférence de 1/20 à 1/2000. Ce rapport est par exemple de
 10 1/1000.

Les complexes du rhodium préparés à partir des ligands de l'invention sont plus spécialement appropriés à la catalyse asymétrique des réactions d'isomérisation d'oléfines.

Les complexes du ruthénium préparés à partir des ligands de l'invention
 15 sont plus spécialement appropriés à la catalyse asymétrique des réactions d'hydrogénation de liaisons carbonyle, de liaisons C=C et de liaisons C=N.

Pour ce qui est de l'hydrogénation de doubles liaisons, les substrats appropriés sont de type acide carboxylique α,β -insaturé et/ou dérivés d'acide carboxylique α,β -insaturé. Ces substrats sont décrits dans EP 95943260.0.

20 L'acide carboxylique α,β -insaturé et/ou son dérivé répond plus particulièrement à la formule A :



dans laquelle :

- R₁, R₂, R₃ et R₄, représentent un atome d'hydrogène ou n'importe quel groupe
 25 hydrocarboné, dans la mesure où :

- . si R₁ est différent de R₂ et différent d'un atome d'hydrogène alors R₃ peut être n'importe quel groupe hydrocarboné ou fonctionnel désigné par R,
- . si R₁ ou R₂ représente un atome d'hydrogène et si R₁ est différent de R₂, alors R₃ est différent d'un atome d'hydrogène et différent de -COOR₄,

. si R_1 est identique à R_2 et représente n'importe quel groupe hydrocarboné ou fonctionnel désigné par R , alors R_3 est différent de $-\text{CH}-(R)_2$ et différent de $-\text{COOR}_4$,

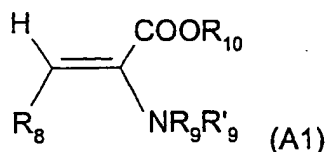
- l'un des groupes R_1 , R_2 et R_3 pouvant représenter un groupe fonctionnel.

5 Comme exemple spécifique, on peut mentionner entre autres, l'acide 2-méthyl-2-buténoïque.

Un premier groupe de substrats préférés est formé par les acides acryliques substitués précurseurs d'aminoacides et/ou dérivés.

10 Sous le terme acides acryliques substitués, on entend l'ensemble des composés dont la formule dérive de celle de l'acide acrylique par substitution d'au plus deux des atomes d'hydrogène portés par les atomes de carbone éthylénique par un groupe hydrocarboné ou par un groupe fonctionnel.

Ils peuvent être symbolisés par la formule chimique suivante :



15 dans laquelle :

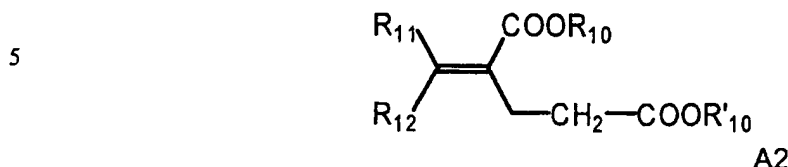
- R_9 , R'_9 , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, linéaire ou ramifié ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un groupe phényle ou un groupe acyle ayant de 2 à 12 atomes de carbone de préférence, un groupe acétyle ou benzoyle,
- 20 - R_8 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 8 atomes de carbone, un radical arylalkyle ayant de 6 à 12 atomes de carbone, un radical aryle ayant de 6 à 12 atomes de carbone, un radical hétérocyclique ayant de 4 à 7 atomes de carbone,
- 25 - R_{10} représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

On peut citer plus particulièrement :

- l' α -acétamidocinnamate de méthyle,
- l'acétamidoacrylate de méthyle,
- 30 - l'acide benzamidocinnamique,

- l'acide α -acétamidocinnamique.

Un second groupe préféré de substrats est constitué de l'acide itaconique et de ses dérivés de formule :



dans laquelle :

- R_{11} , R_{12} , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un
- 10 groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 8 atomes de carbone, un radical arylalkyle ayant de 6 à 12 atomes de carbone, un radical aryle ayant de 6 à 12 atomes de carbone, un radical hétérocyclique ayant de 4 à 7 atomes de carbone.
- 15 - R_{10} , R'_{10} , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Comme exemples plus particuliers, on peut mentionner notamment l'acide itaconique et l'itaconate de diméthyle.

Un troisième groupe préféré de substrats est défini par la formule A3 :



A3

25 dans laquelle :

- R''_{10} représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.
- R_{13} représente un groupe phényle ou naphtyle, éventuellement porteur d'un ou plusieurs substituants.

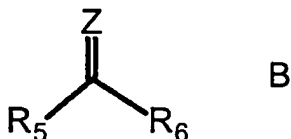
30 Comme exemples spécifiques, on peut citer les substrats conduisant par hydrogénation à l'acide 2-(3-benzoylphényl)propionique (Kétoprofène®), l'acide 2-

26

(4-isobutylphényl)propionique (Ibuprofène®), l'acide 2-(5-méthoxynaphtyl)-propionique (Naproxène®).

Pour ce qui est de l'hydrogénation de liaisons carbonyle, les substrats appropriés de type cétonique répondent plus préférablement à la formule B :

5



dans laquelle :

10

- R₅ est différent de R₆

- R₅ et R₆ représentent un radical hydrocarboné ayant de 1 à 30 atomes de carbone comprenant éventuellement un ou plusieurs groupes fonctionnels,

- R₅ et R₆ peuvent former un cycle comprenant éventuellement un autre hétéroatome,

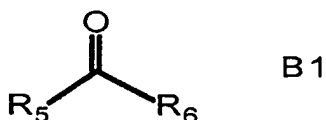
15

- Z est ou comprend un hétéroatome, oxygène ou azote ou un groupe fonctionnel comprenant au moins un de ces hétéroatomes.

Ces composés sont précisément décrits dans FR 96 08 060 et EP 97930607.3.

Un premier groupe préféré de tels substrats cétoniques a pour formule

20 B1 :



dans laquelle :

- R₅ est différent de R₆, les radicaux R₅ et R₆ représentent un radical hydrocarboné ayant de 1 à 30 atomes de carbone comprenant éventuellement une autre fonction cétone et/ou acide, ester, thioacide, thioester ;

25

- R₅ et R₆ peuvent former un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, substitué ou non, ayant de 5 à 6 atomes.

Parmi ces composés, on préfère tout particulièrement les cétones choisies parmi :

30

- méthylphénylcétone,
- isopropylphénylcétone,

- cyclopropylphénylcétone,
- allylphénylcétone,
- p-méthylphénylméthylcétone,
- benzylphénylcétone,
- 5 - phényltriphénylméthylcétone,
- o-bromoacétophénone,
- α - bromoacétone,
- α -dibromoacétone,
- α -chloroacétone,
- 10 - α -dichloroacétone,
- α -trichloroacétone,
- 1-chloro-3,3-dichloroacétone,
- 1-chloro-2-oxobutane,
- 1-fluoro-2-oxobutane,
- 15 - 1-chloro-3-méthyl-2-butanone,
- α -chloroacétophénone,
- 1-chloro-3-phénylacétone,
- α -méthylaminoacétone,
- α -diméthylaminoacétone,
- 20 - 1-butylamino-2-oxopropane,
- 1-dibutylamino-2-oxopropane.
- 1-méthylamino-2-oxobutane,
- 1-diméthylamino-2-oxobutane,
- 1-diméthylamino-3-méthyl-2-oxobutane,
- 25 - 1-diméthylamino-2-oxopentane,
- α -diméthylaminoacétophénone,
- α -hydroxyacétone,
- 1-hydroxy-3-méthyl-2-butanone,
- 1-hydroxy-2-oxobutane,
- 30 - 1-hydroxy-2-oxopentane,
- 1-hydroxy-2-oxohexane,
- 1-hydroxy-2-oxo-3-méthylbutane,

- α -hydroxyacétophénone,
- 1-hydroxy-3-phénylacétone,
- α -méthoxyacétone,
- α -méthoxyacétophénone,
- 5 - α -éthoxyacétone,
- α -butoxyacétophénone,
- α -chloro-p-méthoxyacétophénone,
- α -naphténone,
- 1-éthoxy-2-oxobutane,
- 10 - 1-butoxy-2-oxobutane,
- α -diméthoxyphosphorylacétone,
- 3-oxotétrahydrothiophène.

Les substrats de type aldéhyde/cétone présentant un second groupe carbonyle en position α , β , γ ou δ par rapport au premier groupe carbonyle sont également particulièrement appropriés dans le cadre de l'invention. Des
15 exemples de tels composés dicétoniques sont :

- α -formylacétone,
- diacétyle,
- 3,4-dioxohexane,
- 20 - 4,5-dioxooctane,
- 1-phényl-1,2-dioxopropane,
- 1-phényl-2,3-dioxobutane,
- diphenylglyoxal,
- p-méthoxydiphenylglyoxal,
- 25 - 1,2-cyclopentanedione,
- 1,2-cyclohexanedione,
- acétylacétone,
- 3,5-heptanedione,
- 4,6-nonanedione,
- 30 - 5,7-undecadione,
- 2,4-hexanedione,
- 2,4-heptanedione,

- 2,4-octanedione,
- 2,4-nonanedione,
- 3,5-nonanedione,
- 3,5-décanedione,
- 5 - 2,4-dodécanedione,
- 1-phényl-1,3-butanedione,
- 1-phényl-1,3-pentanedione,
- 1-phényl-1,3-hexanedione,
- 1-phényl-1,3-heptanedione,
- 10 - 3-méthyl-2,4-pentanedione,
- 1,3-diphényl-1,3-propanedione,
- 1,5-diphényl-2,4-pentanedione,
- 1,3-di(trifluorométhyl)-1,3-propanedione,
- 3-chloro-2,4-pentanedione
- 15 - 1,5-dichloro-2,4-pentanedione,
- 1,5-dihydroxy-2,4-pentanedione,
- 1,5-dibenzyloxy-2,4-pentanedione,
- 1,5-diamino-2,4-pentanedione,
- 1,5-di(méthylamino)-2,4-pentanedione,
- 20 - 1,5-di(diméthylamino)-2,4-pentanedione,
- 3,5-dioxo-hexanoate de méthyle.
- 3-carbométhoxy-2,4-pentanedione,
- 3-carboéthoxy-2,4-pentanedione,
- 1,3-cyclopentanedione,
- 25 - 1,3-cyclohexanedione,
- 1,3-cycloheptanedione,
- 5-carboéthoxy-1,3-cyclopentanedione,
- 2-acétyl-1-cyclopentanone,
- 2-acétyl-1-cyclohexanone.

30 Comme autres substrats convenant particulièrement bien, on peut citer les cétoacides ou leurs dérivés et les cétothioacides ou leurs dérivés avec un groupe fonctionnel (acide, ester, thioacide ou thioester) en position α , β , γ ou δ par rapport au groupe carbonyle. Des exemples en sont les :

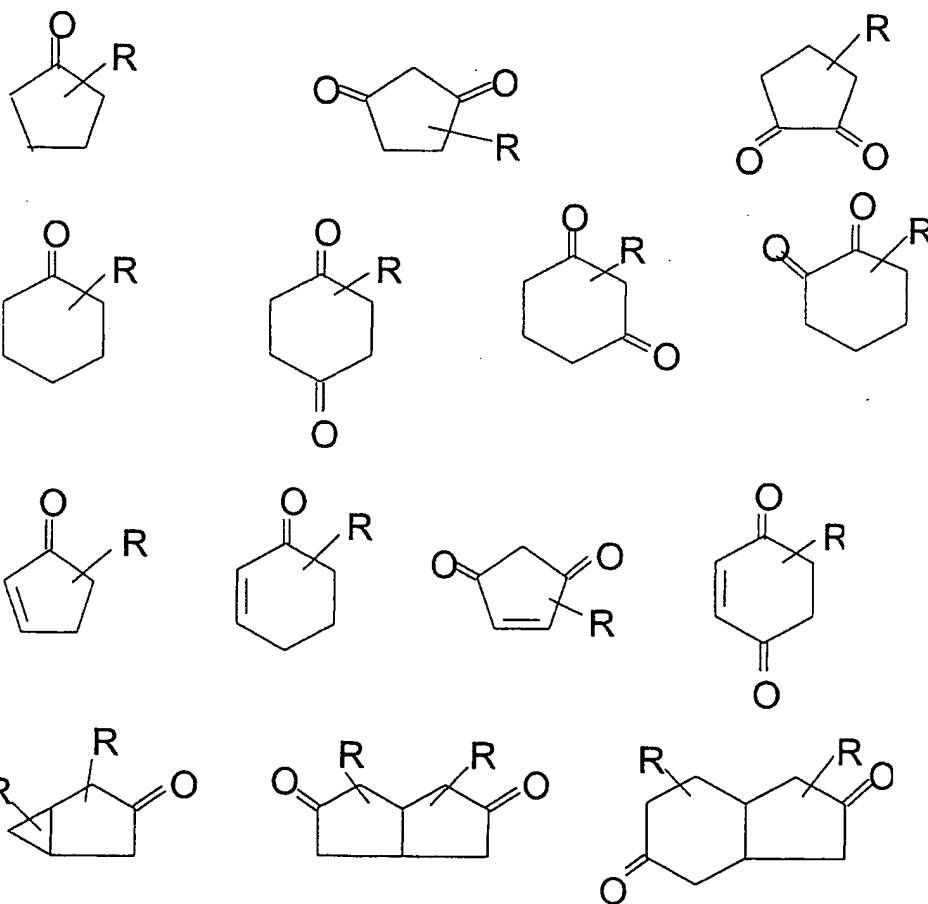
- acide 2-acétylbenzoïque,
- acide pyruvique,
- acide 2-oxobutanoïque,
- acide 3-méthyl-2-oxobutanoïque,
- 5 - acide phénylglyoxylique,
- acide phénylpyruvique,
- acide p-méthoxyphénylpyruvique,
- acide 3,4-diméthoxyphénylpyruvique,
- acétoacétate de méthyle,
- 10 - acétoacétate d'éthyle,
- acétoacétate de n-propyle,
- acétoacétate d'isopropyle,
- acétoacétate de n-butyle,
- acétoacétate de t-butyle,
- 15 - acétoacétate de n-pentyle,
- acétoacétate de n-hexyle,
- acétoacétate de n-heptyle,
- acétoacétate de n-octyle,
- 3-oxopentanoate de méthyle,
- 20 - 3-oxohexanoate de méthyle,
- 3-oxoheptanoate de méthyle,
- 3-oxooctanoate d'éthyle,
- 3-oxononanoate d'éthyle,
- 3-oxodécanoate d'éthyle,
- 25 - 3-oxoundécanoate d'éthyle,
- 3-oxo-3-phénylpropanoate d'éthyle,
- 4-phényl-3-oxobutanoate d'éthyle,
- 5-phényl-3-oxopentanoate de méthyle,
- 3-oxo-3-p-méthoxyphénylpropanoate d'éthyle,
- 30 - 4-chloroacétoacétate de méthyle,
- 4-chloroacétoacétate d'éthyle,
- 4-fluoroacétoacétate de méthyle,
- 3-trifluorométhyl-3-oxopropanoate d'éthyle,

- 4-hydroxy-3-oxobutanoate d'éthyle,
- 4-méthoxyacétoacétate de méthyle,
- 4-tert-butoxyacétoacétate de méthyle,
- 4-benzyloxy-3-oxobutanoate de méthyle,
- 5 - 4-benzyloxy-3-oxobutanoate d'éthyle,
- 4-amino-3-oxobutanoate de méthyle,
- 3-méthylamino-3-oxobutanoate d'éthyle,
- 4-diméthylamino-3-oxobutanoate de méthyle,
- 4-diméthylamino-3-oxobutanoate d'éthyle,
- 10 - 2-méthylacétoacétate de méthyle,
- 2-méthylacétoacétate d'éthyle,
- 2-chloroacétoacétate d'éthyle,
- 2-acétylsuccinate de diéthyle,
- 2-acétylglutarate de diéthyle,
- 15 - acétylmalonate de diméthyle,
- acétoacétate de thiométhyle,
- acétoacétate de thioéthyle,
- acétoacétate de thiophényle,
- pyruvate de méthyle,
- 20 - 3-méthyl-2-oxobutanoate d'éthyle,
- phénylglyoxolate d'éthyle,
- phénylpyruvate de méthyle,
- phénylpyruvate d'éthyle,
- 3-oxobutanoic diméthylamide,
- 25 - 3-oxobutanoic benzylamide,
- 2-carboéthoxy-cyclopentanone,
- 2-carboéthoxy-cyclohexanone,
- cétopentalactone.
- acide 4-oxopentanoïque,
- 30 - acide 4-oxohexanoïque,
- acide 4-oxoheptanoïque,
- acide 4-oxodécanoïque,
- acide 4-oxododécanoïque,

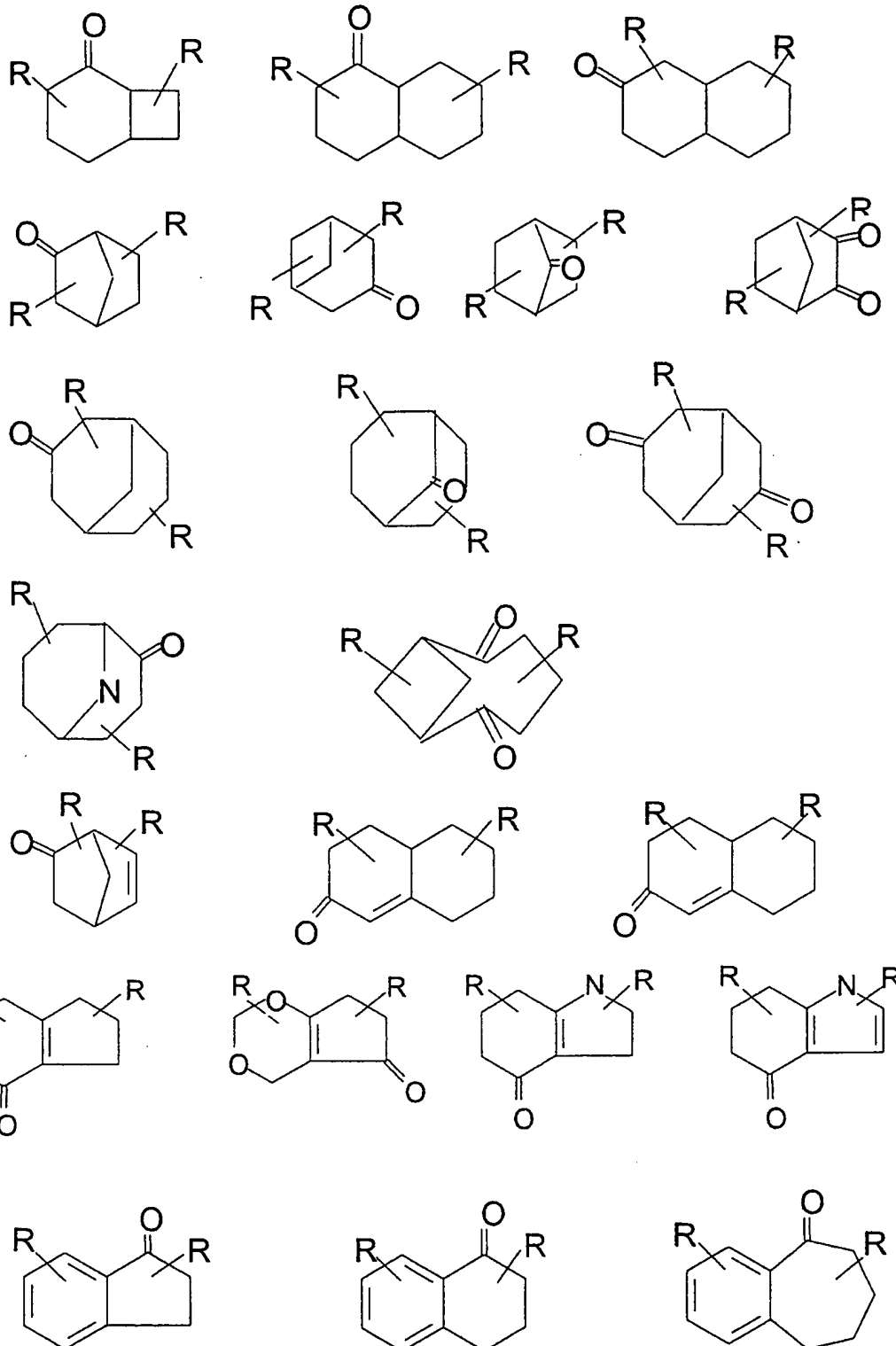
- acide 4-phényl-4-oxybutyrique,
- acide 4-p-méthoxyphényl-4-oxybutyrique,
- acide 4-(3,4-diméthoxyphényl)-4-oxobutyrique,
- acide 4-(3,4,5-triméthoxyphényl)-4-oxobutyrique,
- 5 - acide 4-p-chlorophényl-4-oxybutyrique,
- acide 4-phényl-4-oxobutyrique.

Il est à noter que lorsque l'on a à faire l'hydrogénation asymétrique d'un γ -cétoacide ou dérivé, le produit obtenu est généralement un dérivé de γ -butyrolactone et dans le cas d'un δ -cétoacide, il s'agit d'un dérivé de
 10 valérolactone.

Comme autres exemples de cétones, on peut mentionner entre autres, les composés cétoniques cycliques, saturés ou insaturés, monocycliques ou polycycliques suivants :



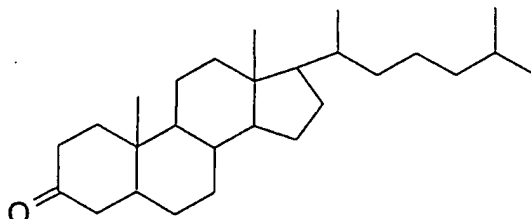
33



où R représente un phényle substitué ou non par des radicaux alkyles,
10 alcoxy ou un atome d'halogène ; ou R représente un groupement alkyle ou

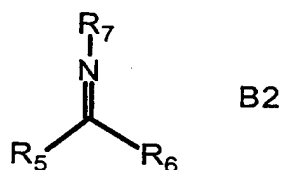
cycloalkyle substitué ou non par des radicaux alkyle, alcoxy, ou un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, éther, amine ; ou R' représente un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, alcoxy, amine.

On peut également mettre en oeuvre des cétones de type stéroïde (par exemple 3-cholestanone, 5-cholesten-3-one).



Comme autres substrats cétoniques, on peut citer les composés de formule B2 :

10



dans laquelle :

15

- R₅ différent de R₆ ont la signification donnée précédemment,
- R₇ représente :

20

- un atome d'hydrogène,
- un groupe hydroxyle,
- un groupe OR₁₇,
- un radical hydrocarbure R₁₇,

- un groupe de formule

25

- un groupe de formule

avec R₁₄, R₁₅, R₁₆ et R₁₇ qui représentent un atome d'hydrogène ou un groupement hydrocarboné ayant de 1 à 30 atomes de carbone.

Des exemples de composés de formule B2 sont les :

→ N-alkylcétimine, tels que :

- 5 - N-isobutyl-2-iminopropane
- N-isobutyl-1-méthoxy-2-iminopropane

→ N-arylalkylcétimine, tels que :

- N-benzyl-1-imino-1-(phényl)éthane
- N-benzyl-1-imino-1-(4-méthoxyphényl)éthane
- 10 - N-benzyl-1-imino-1-(2-méthoxyphényl)éthane

→ N-arylcétimine, tels que :

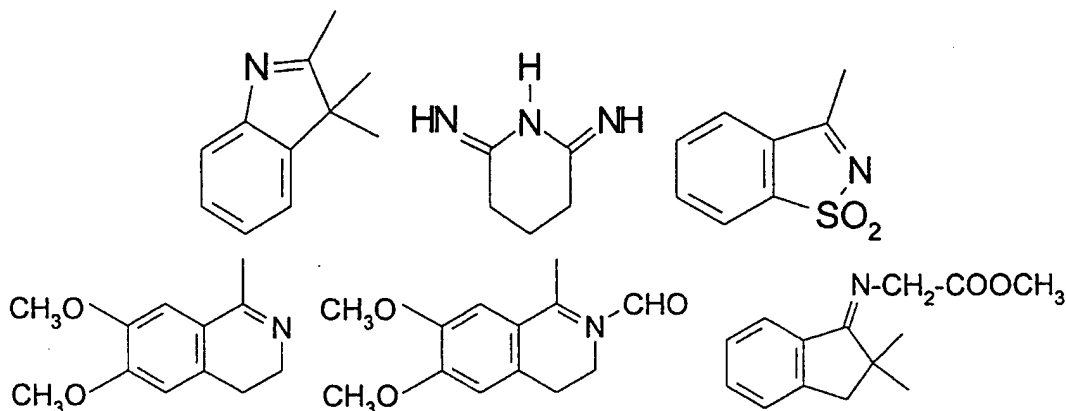
- N-phényl-2-iminopentane
- N-(2,6-diméthylphényl)-2-iminopentane
- N-(2,4,6-triméthylphényl)-2-iminopentane
- 15 - N-phényl-1-imino-1-phényléthane
- N-phényl-1-méthoxy-2-iminopropane
- N-(2,6-diméthylphényl)-1-méthoxy-2-iminopropane
- N-(2-méthyl-6-éthylphényl)-1-méthoxy-2-iminopropane

→ les composés de type hydrazone éventuellement N-acylés ou N-
20 benzoylés :

- 1-cyclohexyl-1-(2-benzoylhydrazono)éthane,
- 1-phényl-1-(2-benzoylhydrazono)éthane,
- 1-p-méthoxyphényl-1-(2-benzoylhydrazono)éthane,
- 1-p-éthoxyphényl-1-(2-benzoylhydrazono)éthane,
- 25 - 1-p-nitrophényl-1-(2-benzoylhydrazono)éthane,
- 1-p-bromophényl-1-(2-benzoylhydrazono)éthane,
- 1-p-carboéthoxyphényl-1-(2-benzoylhydrazono)éthane,
- 1,2-diphényl-1-(2-benzoylhydrazono)éthane,
- 3-méthyl-2-(2-p-diméthylaminobenzoylhydrazono)butane,
- 30 - 1-phényl-1-(2-p-méthoxybenzoylhydrazono)éthane,
- 1-phényl-1-(2-p-diméthylaminobenzoylhydrazono)éthane,
- éthyl-2-(2-benzoylhydrazono)propionate
- méthyl-2-(2-benzoylhydrazono)butyrate

- méthyl-2-(2-benzoylhydrazono)valérate
- méthyl-2-phényl-2-(2-benzoylhydrazono)acétate.

D'autres substrats de départ sont les semi-carbazones et les cétoimines cycliques à liaison endo ou exocycliques, telles que :



10 Selon un mode de réalisation particulièrement préféré de l'invention, le substrat est un β -cétoester (tel que l'acétoacétate de méthyle ou le 3-oxovalérate de méthyle), un α -cétoester (tel que le benzoylformiate de méthyle ou le pyruvate de méthyle), une cétone (telle que l'acétophénone), une oléfine, un aminoacide insaturé ou un de ses dérivés (et notamment un de ses esters).

15 Les complexes obtenus à partir des ligands de formule I et de leurs dérivés conduisent notamment à une bonne énantiosélectivité des réactions d'hydrogénation.

Plus particulièrement, les complexes du ruthénium préparés à partir des ligands obtenus selon le procédé de l'invention sont appropriés à la catalyse
20 asymétrique des réactions d'hydrogénation des liaisons C=O de β -cétoesters.

Les complexes du ruthénium et des ligands de formule VII conviennent particulièrement bien à la catalyse asymétrique des réactions d'hydrogénation des liaisons C=O des cétones.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention concerne l'utilisation d'un
25 composé de formule I ou de formule VII ou de formule VIII pour la préparation d'un complexe métallique destiné à la catalyse asymétrique, et plus spécialement d'un complexe du ruthénium, de l'iridium ou du rhodium.

L'utilisation d'un ligand de formule VII pour la préparation d'un complexe métallique et plus spécifiquement d'un complexe du ruthénium, destiné à la catalyse asymétrique de réactions d'hydrogénation de cétones, forme un objet préféré de l'invention.

5 Les exemples qui suivent illustrent plus précisément l'invention.

PREPARATION 1

Préparation du (S)-6,6'-dibromo-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyle

7,7 g (26,9 moles) de (S)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyle sont dissous
10 dans 145 ml de dichlorométhane. La solution est refroidie à -75° C puis 3,66 ml de Br₂ (71,7 mmoles) sont ajoutés goutte à goutte pendant 30 minutes sous agitation constante. La solution est agitée 2 heures et demie de plus avant d'être ramenée à température ambiante. Après ajout de 180 ml de bisulfite de sodium (10% massique), la phase organique est lavée par une solution de NaCl saturée
15 et séchée sur Na₂SO₄. Après évaporation du solvant, le solide obtenu est recristallisé dans un mélange toluène/cyclohexane) à 80° C pour donner 9,8 g (22 mmoles, 82% de rendement) de produit attendu.

Le pouvoir rotatoire tel que mesuré sur un polarimètre Perkin-Elmer-241 (l = 10 cm, 25° C, concentration c en g/dm³) est de 124,3 à c = 1,015 et 578 nm.

20 Pour la préparation du dérivé dibromé du titre, on pourra se reporter à G. Dotsevi et al., J. Am. Chem. Soc., 1979, 101, 3035.

PREPARATION 2

Préparation du (S)-6,6'-dibromo-2,2'-bis(trifluorométhane-sulfonyloxy)-1,1'-binaphtyle

9,52 g (21,4 mmol) de (S)-6,6'-dibromo-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyle sont dissous dans un mélange de 40 ml de CH₂Cl₂ et 5,4 ml de pyridine. Après avoir refroidi le mélange à 0° C, 8,7 ml (14,5 g, 51,5 mmol) d'anhydride triflique ((CF₃-SO₂)₂O) sont ajoutés lentement. Après agitation pendant 6 h, le solvant est
30 évaporé et la masse réactionnelle est dissoute dans 100 ml d'acétate d'éthyle. Après avoir lavé avec une solution aqueuse d'HCl à 5%, une solution saturée de NaHCO₃ et une solution saturée de NaCl, la phase organique est séchée sur Na₂SO₄ puis le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile jaune est

purifiée par chromatographie sur silice (CH_2Cl_2) pour donner 12,5 g (17,7 mmol, 83% rendement) de produit attendu.

$[\alpha]_D = 151,3$ ($c = 1,005$, THF), le pouvoir rotatoire étant mesuré dans les mêmes conditions qu'à la préparation 1 mais à la longueur d'onde correspondant à la raie D du sodium.

Pour la préparation du composé du titre, on pourra se reporter également aux travaux de M. Vondenhof, Tetrahedron Letters, 1990, 31, 985.

PREPARATION 3

10 Préparation du (S)-6,6'-dibromo-2,2'-bis(trifluorométhane-sulfonyloxy)-1,1'-binaphtyle

En variante, le composé du titre peut être préparé à partir du (R)-6,6'-dibromo-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyle en suivant le mode opératoire décrit ci-après.

15 10,0 g (22,52 mmol) de (R)-6,6'-dibromo-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyle sont dissous dans une solution de 6,3 g (0,11 mol de KOH dans 300 ml d'eau dégazée. Le mélange est refroidi à 0° C et ensuite une solution de 11,4 ml (19,1 g, 68 mmol) d'anhydride triflique dans 200 ml de CCl_4 est ajoutée pendant 45 minutes de façon à ce que la température ne dépasse pas 10° C. Après avoir
20 agité pendant 30 min, 300 ml de CH_2Cl_2 sont ajoutés. La phase organique est lavée à l'eau puis séchée sur MgSO_4 . 15,89 g de produit brut sont ensuite purifiés par chromatographie sur silice (CH_2Cl_2 :cyclohexane 1:1) pour donner 12,94 g (18,27 mmol, 81% rendement) de produit pur.

$[\alpha]_D = -153,2^\circ$ ($c=0,945$, THF), le pouvoir rotatoire étant mesuré dans les mêmes conditions qu'à la préparation 1 mais à la longueur d'onde correspondant à la raie D du sodium.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) : δ (ppm) : 7,07 (d ($J_{\text{H-H}} = 7,07$), CH, 2H) ; 7,48 (dd ($J^1_{\text{H-H}} = 9,05$; $J^2_{\text{H-H}} = 1,94$), CH, 2H) ; 7,62 (d ($J_{\text{H-H}} = 9,11$), CH, 2H) ; 8,06 (d ($J_{\text{H-H}} = 9,13$), CH, 2H) ; 8,18 (d ($J_{\text{H-H}} = 1,90$), CH, 2H).

30 RMN ^{13}C (CDCl_3 , 200 MHz) : δ (ppm) = 118,1 (Cq ($J_{\text{C-F}} = 320$)) ; 120,2 (Cq) ; 120,7 (CH) ; 122,0 (Cq) ; 123,4 (Cq) ; 128,2 (CH) ; 130,5 (CH) ; 131,4 (CH) ; 131,6 (Cq) ; 131,7 (CH) ; 133,4 (Cq).

PREPARATION 4**Préparation du (S)-6,6'-dicyano-2,2'-bis(trifluorométhanesulfonyloxy)-1,1'-binaphtyle**

12,5 g (17,7 mmol) du composé préparé à la préparation 2 et 3,5 g (38,8
5 mmol) de CuCN sont agités à 180° C dans 20 ml de N-méthyl-pyrrolidone
pendant 4 h. Après avoir refroidi à température ambiante, la suspension noire est
versée dans une solution de 15 ml de diaminoéthane dans 35 ml d'eau. La
solution est extraite plusieurs fois avec 30 ml de CH₂Cl₂, la phase organique est
lavée avec une solution aqueuse à 10% de KCN, et une solution saturée de
10 NaCl. Après séchage sur Na₂SO₄, le solvant est évaporé sous pression réduite.
L'huile noire ainsi obtenue est purifiée par chromatographie sur silice
(CH₂Cl₂:cyclohexane 9:1) pour donner 6,5 g (10,8 mmol, 61% rendement) de
produit pur.

[δ]_D = 171,7 (c=1,15, THF), le pouvoir rotatoire étant mesuré dans les
15 mêmes conditions qu'à la préparation 1 mais à la longueur d'onde correspondant
à la raie D du sodium.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ (ppm) = 7,30 (d(J_{H-H} = 9,81), CH, 2H) ;
7,59 (dd(J¹_{H-H} = 8,82, J²_{H-H} = 1,65), CH, 2H) ; 7,78 (d(J_{H-H} = 9,11), CH, 2H) ; 8,29
(d(J_{H-H} = 8,09), CH, 2H) ; 8,46 (d(J_{H-H} = 1,29), CH, 2H).

20 RMN ¹³C (CDCl₃, 200 MHz) : δ (ppm) = 111,7 (CN) ; 118,0 (Cq) ; 118,1
(Cq(J_{C-F} = 320)) ; 121,6 (CH) ; 123,3 (Cq) ; 127,7 (CH) ; 128,9 (CH) ; 131,4 (Cq) ;
133,2 (CH) ; 134,4 (Cq) ; 134,5 (CH) ; 147,4 (Cq).

Pour la préparation du composé du titre, l'homme du métier pourra se
reporter aux travaux de Friedman & coll., J. Org. Chem. 1961, 26, 2522 et M.S.
25 Neuman & coll., J. Org. Chem., 1961, 26, 2525.

EXEMPLE 1**Préparation du (S)-6,6'-dicyano-2,2'-bis(diphényl phosphino)-1,1'-binaphtyle (I : A = phényle ; Ar₁ = Ar₂ = phényle)**

30 Dans un ballon tricol de 100 ml surmonté d'une arrivée d'argon, une
solution de NiCl₂dppe (371 mg, 0,7 mmoles) et de diphénylphosphine (3ml, 17
mmoles) dans 14 ml de DMF (anhydre et dégazé) est chauffée pendant 30
minutes à 100° C. Le (S)-6,6'-dicyano-2,2'-bis(trifluorométhanesulfonyloxy)-1,1'-

binaphtyle (4,4 g, 7,4 mmoles) et le DABCO (3,375 g, 30 mmoles) dissous dans 20 ml de DMF sont ajoutés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est laissé à 100° C. Au bout de 1,3 et 7 heures, on ajoute 0,75 ml de diphénylphosphine. La solution est laissée sous agitation pendant 2 jours. Elle est ensuite refroidie à 0° C, puis filtrée sous argon, lavée au méthanol (2 x 10 ml). Le solide est enfin séché sous vide pour fournir le produit attendu avec un rendement de 50 %.

Analyse élémentaire pour $C_{46}H_{30}N_2P_2$

calculée : C = 80,88 ; H = 4,43 ; N = 4,10 ; P = 9,07 ;

trouvée : C = 81,61 ; H = 4,45 ; N = 4,11 ; P = 8,99.

10 RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ (ppm) : 6,59 (d, 2H, CH) ; 6,87 (dd, 2H, CH) ; 6,92-6,99 (m, 4H, CH) ; 7,09 (t, 4H, CH) ; 7,17-7,31 (m, 12H, CH) ; 7,57 (d, 2H, CH) ; 7,95 (d, 2H, CH) ; 8,20 (s, 2H, CH).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz) δ (ppm) : 109,8 (CN) ; 119,0 (Cq) ; 126,3 (CH) ; 127,7 (CH) ; 128,4 (CH) ; 128,5 (CH) ; 128,5 (CH) ; 128,6 (CH) ; 128,8 (CH) ;
15 129,3 (CH) ; 132,0 (CH) ; 132,1 (Cq) ; 132,9 (CH(triplet J_{C-P} = 11,7)) ; 133,9 (Cq) ; 134,1 (Cq) ; 134,9 (CH(triplet J_{C-P} = 9,9)) ; 136,8 (Cq) ; 140,6 (Cq).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 81 MHz) δ (ppm) : -12,75.

20 EXEMPLE 2

Préparation du (S)-6,6'-bis(aminométhyl)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle (VII : $Ar_1 = Ar_2 = C_6H_5$)

Dans un ballon de 250 ml placé sous atmosphère d'argon, on dissout 557 mg (14,7 mmoles) de $LiAlH_4$ dans un mélange de THF (30 ml)/toluène (60 ml). Le
25 (S)-6,6'-dicyano-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle (650 mg, 0,97 mmoles) est ajouté à cette solution qui est agitée et portée à reflux pendant 4 heures. Elle est ensuite refroidie à 0° C. On ajoute 600 μ l d'eau et 600 μ l de NaOH à 15 %. Puis 2 g de célite sont rajoutés et le mélange est filtré sur millipore sous argon. 60 ml de dichlorométhane sont ajoutés, le mélange est agité et à
30 nouveau filtré. Cette opération est effectuée trois fois. La phase organique obtenue est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchée sur Na_2SO_4 . Le solvant est évaporé pour obtenir un solide jaune (657 mg, rendement

quantitatif) caractérisé par RMN (proton, carbone et phosphore) correspondant à la structure attendue.

Analyse élémentaire pour $C_{46}H_{38}N_2P_2$

calculée : C = 80,59 ; H = 6,00 ; N = 3,55 ; P = 7,84 ;

5 trouvée : C = 81,14 ; H = 5,51 ; N = 3,13 ; P = 7,90.

RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ (ppm) : 1,68 (s, 4H, NH_2) ; 3,81 (s, 4H, CH_2) ; 6,72 (s, 4H, CH) ; 6,9-7,3 (m, 20H, CH) ; 7,33 (d, 2H, CH) ; 7,64 (s, 2H, CH) ; 7,76 (d, 2H, CH).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$, 81 MHz) δ (ppm) : -15,08.

10

EXEMPLE 3

Préparation d'un catalyseur au ruthénium

Le catalyseur se prépare in situ. Tous les solvants utilisés ont été soigneusement dégazés et sont anhydres. Le milieu réactionnel est maintenu
15 sous atmosphère d'argon. Dans un réacteur en verre à fond conique de 5 ml sorti de l'étuve et muni d'un agitateur, sont directement pesés le ligand et le précatalyseur métallique, le bis-(2-méthylallyl)cycloocta-1,5-diène ruthénium, dans un rapport molaire ligand/métal de 1:1. Le réacteur est fermé par un septum et l'air est chassé par une arrivée d'argon. L'acétone est alors ajoutée (1 ml) pour
20 donner une suspension blanche. Cette suspension est agitée 30 minutes puis une solution méthanolique de HBr à 0,29 M est ajoutée (rapport Ru/Br de 1/2,3). On observe alors un changement de couleur de la solution qui vire au brun. Cette solution est encore agitée durant 1 heure puis le solvant est évaporé. On obtient alors le catalyseur sous l'aspect d'un solide marron.

25 Deux complexes ont été préparés en suivant ce mode opératoire.

Le premier, Dicyano-BINAP, au départ du (S)-6,6'-dicyano-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle (obtenu à l'exemple 1).

Le second, Diam-BINAP, au départ du (S)-6,6'-diaminométhyl-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle (obtenu à l'exemple 2).

30

EXEMPLE 4

Cet exemple illustre l'hydrogénation d'un β -cétoester en présence des complexes du ruthénium préparés à l'exemple 3.

Le protocole d'hydrogénation est décrit ci-dessous :

Le méthanol qui a été préalablement séché sur magnésium, est ajouté (2,5 ml) sous argon dans le réacteur conique où le catalyseur vient d'être préparé. le substrat est ensuite ajouté (dans un rapport catalyseur/substrat défini).

5 L'opération consistant à faire le vide et à remplir le réacteur d'argon est répétée trois fois. Le septum est alors remplacé par un bouchon percé puis le réacteur est placé dans un autoclave. L'autoclave est purgé trois fois sous argon puis trois fois sous hydrogène avant de recevoir 40 bars de pression d'hydrogène. L'autoclave est placé sur une plaque chauffante (50° C) et l'agitation est
10 maintenue durant la nuit. Le réacteur conique est enfin récupéré, le bouchon est remplacé par un septum, et l'argon est réinjecté dans ce réacteur. Le réacteur est mis dans une centrifugeuse, puis la solution est extraite à l'aide d'une seringue. Elle est placée dans un ballon de 50 ml et diluée dans 20 ml de méthanol, prête alors à être injectée dans une colonne de chromatographie pour chromatographie
15 en phase gazeuse pour analyse du taux de conversion et de l'énantiosélectivité de la réaction.

Plus précisément, la détermination des excès énantiomériques est effectuée par chromatographie en phase gazeuse chirale sur une colonne de type Macheray-Nagel (Lipodex A 25 m x 0,25 mm).

20 Le substrat testé est un β -cétoester, à savoir l'acétoacétate de méthyle. Il conduit, après hydrogénation, au 3-hydroxybutanoate de méthyle. Le composé obtenu est l'énantiomère S, les catalyseurs étant préparés à partir des composés des exemples 1 et 2.

Les résultats obtenus pour chacun des complexes décrits à l'exemple 3
25 précédent sont rapportés dans le tableau 1 suivant :

TABLEAU 1

Substrat	Complexe	Taux de conversion (%)	Excès énantiomérique (%)
Acétoacétate de méthyle	Dicyano-BINAP	25	100
Acétoacétate de méthyle	Diam-BINAP	100	100

A titre de comparaison, on réalise l'hydrogénation de l'acétoacétate de méthyle en présence d'un complexe du ruthénium préparé à partir du (R)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle. Les conditions réactionnelles d'hydrogénation et de préparation du catalyseur métallique sont telles que décrites ci-dessus. Les résultats obtenus sont résumés au tableau 2, étant entendu que le produit d'hydrogénation est en ce cas le (R)-3-hydroxybutanoate de méthyle.

TABLEAU 2 (comparatif)

Substrat	Complexe	Taux de conversion (%)	Excès énantiomérique (%)
Acétoacétate de méthyle	BINAP	100	99

Comme on le voit, les complexes préparés à partir des composés des exemples 1 et 2 ci-dessus conduisent à d'excellents excès énantiomériques. Les catalyseurs de l'invention permettent donc la mise en oeuvre de réaction d'hydrogénation hautement énantiosélective.

EXEMPLE 5

Cet exemple illustre l'hydrogénation d'une cétone aromatique en présence des complexes du ruthénium préparés à l'exemple 3.

Le protocole d'hydrogénation suivi est tel que décrit à l'exemple 4, sinon que le substrat utilisé est l'acétophénone. Il conduit au phényléthanol.

La détermination des excès énantiomériques est réalisée dans les mêmes conditions qu'à l'exemple 4.

5 Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau 3 di-dessous.

TABLEAU 3

Complexe	Taux de conversion (%)	Excès énantiomérique (%)
Dicyano-BINAP	22	2
Diam-BINAP	72	18

10 A titre de comparaison, on réalise l'hydrogénation de ce même substrat en présence du complexe du ruthénium avec le 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle préparé à l'exemple 4.

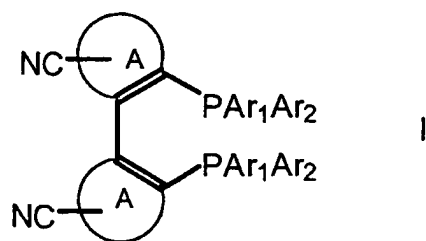
Les conditions réactionnelles d'hydrogénation sont telles que décrites ci-dessus.

15 Les résultats obtenus sont un taux de conversion inférieur à 1 % (traces) et un excès énantiomérique de 0 %.

Cet exemple montre très clairement la supériorité des catalyseurs de l'invention.

REVENDEICATIONS

- 1 - Procédé de préparation d'un composé de formule I :



5

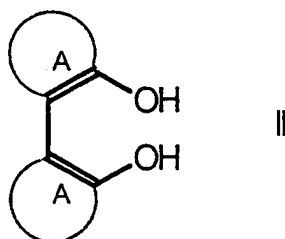
dans laquelle :

A représente naphtyle ou phényle ; et

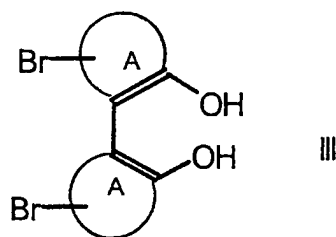
Ar₁ et Ar₂ représentent indépendamment un groupe carbocyclique saturé ou aromatique ;

- 10 comprenant les étapes consistant à :

i) réaliser la bromation d'un diol de formule II :



- 15 dans laquelle A est tel que défini ci-dessus, au moyen d'un agent de bromation approprié de façon à obtenir un composé dibromé de formule III :



- 20 dans laquelle A est tel que défini ci-dessus ;

ii) estérifier le composé de formule III obtenu à l'étape précédente par action d'un acide sulfonique ou d'une forme activée de celui-ci de façon à obtenir le disulfonate correspondant ;

iii) réaliser la substitution des deux atomes de brome par des groupes cyano par réaction du disulfonate obtenu à l'étape précédente avec un agent nucléophile approprié de façon à obtenir le nitrile correspondant ;

iv) couplage d'une phosphine de formule VI :

5



VI

dans laquelle X représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène et Ar₁ et Ar₂ sont tels que définis ci-dessus, avec le nitrile obtenu à l'étape précédente en présence d'un catalyseur à base d'un métal de transition, de façon à obtenir le composé de formule (I) attendu.

10

2 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

A représente naphthyle ou phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi (C₁-C₆)alkyle et (C₁-C₆)alcoxy ; et

Ar₁, Ar₂ représentent indépendamment un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs (C₁-C₆)alkyle ou (C₁-C₆)alcoxy ; ou un groupe (C₄-
15 C₈)cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes (C₁-C₆)alkyle.

3 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que Ar₁ et Ar₂ sont indépendamment choisis parmi phényle éventuellement substitué par méthyle ou tertiobutyle ; et (C₅-C₆)cycloalkyle
20 éventuellement substitué par méthyle ou tertiobutyle.

4 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que Ar₁ et Ar₂ sont identiques et représentent de préférence phényle éventuellement substitué.

5 - Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en
25 ce que A représente naphthyle.

6 - Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes pour la préparation d'un composé de formule I optiquement actif à partir d'un diol de formule II optiquement actif.

7 - Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes,
30 caractérisé en ce que la bromation est réalisée, à l'étape (i), par action de brome, à une température comprise entre -78° et -30° C.

8 - Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'à l'étape (ii) l'estérification est réalisée par action d'anhydride

de l'acide trifluorométhanesulfonique en présence d'une base, la base étant de préférence choisie parmi la pyridine et la 4-diméthylaminopyridine.

9 - Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'agent nucléophile utilisé à l'étape (iii) est CuCN.

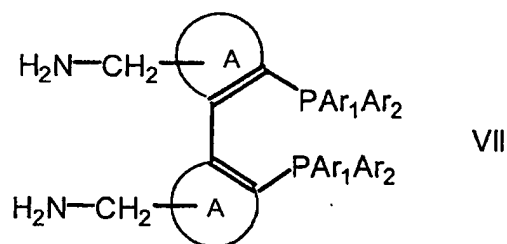
5 10 - Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'à l'étape (iv), on fait réagir HAr_1Ar_2 avec le nitrile en présence de dichlorure de [bis(diphénylphosphino)éthane]nickel et de triéthylènediamine, à une température de 50 à 200° C, de préférence de 80 à 130° C.

10 11 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce qu'à l'étape (iv), on fait réagir un composé de formule XAr_1Ar_2 (où X est un atome d'halogène) avec le nitrile en présence de dichlorure de [bis(diphénylphosphino)éthane]nickel et de zinc, à une température comprise entre 50 et 200° C, de préférence entre 80 et 180° C.

15 12 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 et 11, caractérisé en ce que le rapport molaire du composé VI au nitrile est compris entre 2 et 4.

20 13 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, caractérisé en ce que la réaction du composé de formule VI avec le nitrile est effectuée dans du N,N-diméthylformamide comme solvant.

14 - Procédé pour la préparation d'un composé de formule VII :

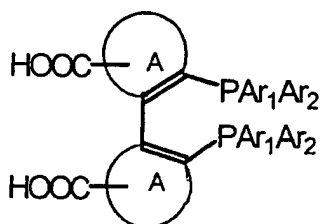


25

dans laquelle A, Ar_1 et Ar_2 sont tels que définis à la revendication 1 ou à la revendication 2, caractérisé en ce qu'il comprend la réduction des fonctions nitriles du composé correspondant de formule I tel que défini à la revendication 1, respectivement à la revendication 2, par action d'un agent réducteur approprié.

15 - Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que l'agent réducteur est l'hydruure de lithium et aluminium, la réduction étant réalisée dans un mélange de toluène et de tétrahydrofurane comme solvant.

16 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, comprenant en outre l'étape consistant à traiter en milieu basique ou en milieu acide le composé de formule I de façon à obtenir l'acide carboxylique correspondant de formule :

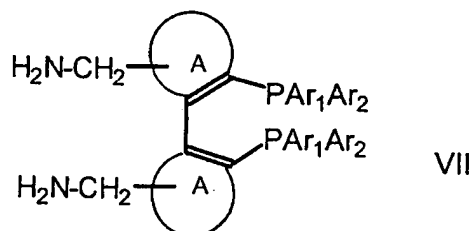


10

dans laquelle A, Ar₁ et Ar₂ sont tels que définis à la revendication 1 ou à la revendication 2.

17 - Composé de formule VII :

15



dans laquelle A, Ar₁ et Ar₂ sont tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5.

18 - Utilisation d'un composé de formule I obtenu par mise en oeuvre du procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 comme ligand pour la préparation d'un complexe métallique utile dans la catalyse asymétrique.

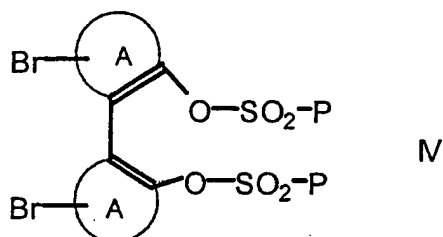
19 - Utilisation d'un composé de formule VII selon la revendication 17 comme ligand pour la préparation d'un complexe métallique utile dans la catalyse asymétrique.

20 - Utilisation selon la revendication 19, caractérisée en ce que ledit complexe est destiné à catalyser l'hydrogénation asymétrique de cétones.

21 - Utilisation selon l'une quelconque des revendications 18 à 20, caractérisée en ce que le complexe métallique est un complexe du ruthénium, du rhodium ou de l'iridium.

22 - Composé de formule IV :

5



dans laquelle A est tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 5 et P représente un groupe aliphatique hydrocarboné ; un groupe carbocyclique aromatique ; ou un groupe aliphatique substitué par un groupe carbocyclique aromatique.

10

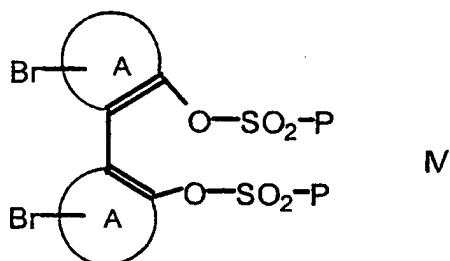
REVENDICATIONS MODIFIEES

[reçues par le Bureau International le 10 Juillet 2000 (10.07.00);
revendication 22 modifiée; autres revendications inchangées
(1 page)]

21 - Utilisation selon l'une quelconque des revendications 18 à 20, caractérisée en ce que le complexe métallique est un complexe du ruthénium, du rhodium ou de l'iridium.

22 - Composé de formule IV :

5



dans laquelle A est tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 5 et P représente un groupe aliphatique hydrocarboné ; un groupe carbocyclique aromatique ; ou un groupe aliphatique substitué par un groupe carbocyclique aromatique, étant entendu que P ne représente ni CF₃, ni p-tolyle.

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 00/00083

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07F9/50 B01J31/24 C07B53/00 C07C309/63

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07F B01J C07B C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98 12202 A (ASHTON MARK RICHARD ;BAYSTON DANIEL JOHN (GB); MOSES EDWIN (GB); B) 26 March 1998 (1998-03-26) examples 15-22	1-16, 18-21
Y	WO 98 42716 A (MONSANTO CO) 1 October 1998 (1998-10-01) the whole document	1-16, 18-21



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 April 2000

Date of mailing of the international search report

08/05/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beslier, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 00/00083

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 126, no. 7, 17 February 1997 (1997-02-17) Columbus, Ohio, US: abstract no. 089568, KAI D W ET AL: "Method for producing 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthy l (BINAP) derivatives" XP002047609 abstract & JP 08 311090 A (MERCK & COMPANY INCORPORATED;USA) ---	1-16, 18-21
P,X	WO 99 36397 A (DERWENSKUS KARL HEINZ ;MERCK PATENT GMBH (DE); WAECHTLER ANDREAS () 22 July 1999 (1999-07-22) * exemples 33.36.40,43,47 and claims * ---	1-16, 18-21
X	VONDENHOF M.: "Sulfonic acid esters derived from 1,1'-binaphtalene as new axially chiral photosensitizers" TETRAHEDRON LETTERS., vol. 31, no. 7, 1990, pages 985-988, XP002135636 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0040-4039 cited in the application schéma 1, page 986 -----	22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/00083

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9812202 A	26-03-1998	EP 0938488 A	01-09-1999
WO 9842716 A	01-10-1998	US 5874628 A	23-02-1999
		AU 6778298 A	20-10-1998
		EP 0973784 A	26-01-2000
		US 5902904 A	11-05-1999
JP 8311090 A	26-11-1996	NONE	
WO 9936397 A	22-07-1999	DE 19801248 A	22-07-1999

Den . . . la Internationale No

PCT/FR 00/00083

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07F9/50 B01J31/24 C07B53/00 C07C309/63

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07F B01J C07B C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 98 12202 A (ASHTON MARK RICHARD ;BAYSTON DANIEL JOHN (GB); MOSES EDWIN (GB); B) 26 mars 1998 (1998-03-26) exemples 15-22 ---	1-16, 18-21
Y	WO 98 42716 A (MONSANTO CO) 1 octobre 1998 (1998-10-01) le document en entier ---	1-16, 18-21
	-/--	

X Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Y Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

1. document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens.

P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"8" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

14 avril 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

08/05/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Beslier, L

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den e Internationale No

PCT/FR 00/00083

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 126, no. 7, 17 février 1997 (1997-02-17) Columbus, Ohio, US; abstract no. 089568, KAI D W ET AL: "Method for producing 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl 1 (BINAP) derivatives" XP002047609 abrégé & JP 08 311090 A (MERCK & COMPANY INCORPORATED;USA)	1-16, 18-21
P,X	WO 99 36397 A (DERWENSKUS KARL HEINZ ;MERCK PATENT GMBH (DE); WAECHTLER ANDREAS () 22 juillet 1999 (1999-07-22) * exemples 33,36,40,43,47 et revendications *	1-16, 18-21
X	VONDENHOF M.: "Sulfonic acid esters derived from 1,1'-binaphthalene as new axially chiral photosensitizers" TETRAHEDRON LETTERS., vol. 31, no. 7, 1990, pages 985-988, XP002135636 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0040-4039 cité dans la demande schéma 1, page 986	22

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den e internationale No

PCT/FR 00/00083

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9812202 A	26-03-1998	EP 0938488 A	01-09-1999
WO 9842716 A	01-10-1998	US 5874628 A	23-02-1999
		AU 6778298 A	20-10-1998
		EP 0973784 A	26-01-2000
		US 5902904 A	11-05-1999
JP 8311090 A	26-11-1996	AUCUN	
WO 9936397 A	22-07-1999	DE 19801248 A	22-07-1999



United States Patent and Trademark Office

[Home](#) | [Site Index](#) | [Search](#) | [FAQ](#) | [Glossary](#) | [Guides](#) | [Contacts](#) | [eBusiness](#) | [eBiz alerts](#) | [News](#) | [Help](#)

Publication Number: 05862223

Section: Front Page 1 of 64 pages

[Help](#)[^ Full Text](#)
[? Help](#)

Go to Page:

Sections:

- [Front Page](#)
- [Drawings](#)
- [Specifications](#)
- [Claims](#)